

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR NEUROCHIRURGIE

Direktor: Prof. Dr. Alexander Brawanski

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Inzidenz internistischer Komplikationen nach elektiven
Kraniotomien**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnmedizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Megan Elisabeth Wester

2016

Dekan

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter

PD Dr. Karl-Michael Schebesch

2. Berichterstatter

PD Dr. Thomas Metterlein

Tag der mündlichen Prüfung

30.09.2016

Meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Freund gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung.....	8
1.1	Historisches	8
1.2	Einteilung und operatives Vorgehen.....	9
1.3	Indikationen für Notfall-Kraniotomien.....	10
1.4	Indikationen für elektive Kraniotomien.....	12
1.4.1	Tumoren	12
1.4.2	Vaskulär.....	13
1.4.3	Rekonstruktion	14
1.4.4	Sonstiges.....	15
1.5	Postoperative Komplikationen.....	15
1.5.1	Thrombembolien	16
1.5.1.1	Tiefe Beinvenenthrombose	17
1.5.1.2	Lungenembolie	17
1.5.3	Nosokomiale Infektionen	18
1.5.3.1	Pneumonie	18
1.5.3.2	Sepsis	19
1.5.3.3	Harnwegsinfekt.....	20
1.6	Fragestellung.....	21
2	Material und Methoden.....	22
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	22
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.3	Aufgenommene Parameter.....	23
2.3.1	Patientendaten.....	23
2.3.2	Indikation und Lokalisation.....	23

2.3.3	Vorerkrankungen	25
2.3.4	Operationsdaten	25
2.3.5	Komplikationen und postoperatives Management	26
2.3.6	Langzeitverlauf	27
2.4	Ethikvotum	28
2.5	Statistische Analyse	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Patientenkollektiv	29
3.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	29
3.3	Operationsindikation	31
3.4	Operationslokalisation	36
3.4.1	Lokalisation in Hirnarealen	36
3.4.2	Supra- und Infratentoriell	37
3.5	Präoperativer Gesundheitszustand	38
3.6	Chirurgische Therapie	41
3.6.1	Operationslagerung	41
3.6.2	Operationsdauer	42
3.6.3	Narkoseart	44
3.6.4	Blutverlust	45
3.6.5	Narkosezwischenfälle	46
3.7	Voroperierte Patienten	47
3.8	Komplikationen	47
3.9	Dauer des intensivstationären Aufenthalts	50
3.10	Risikofaktoranalyse	51
3.10.1	Alter des Patienten	51
3.10.2	Präoperativer Gesundheitszustand	52
3.10.3	Operationsdauer	53

3.10.4	Voroperation.....	54
3.10.5	Dauer des intensivstationären Aufenthalts	55
3.11	Komplikationsanalyse	55
3.12	Postoperatives Management.....	58
3.13	Langzeitverlauf.....	58
3.13.1	Allgemeiner Zustand nach Entlassung	58
3.13.2	Zustand nach Komplikation	59
3.13.3	Erneute Komplikation und Mortalität	60
4	Diskussion	62
4.1	Literaturvergleich und Studiendesign	62
4.2	Risikofaktoren.....	63
4.2.1	Alter der Patienten	63
4.2.2	Geschlecht	64
4.2.3	Operationsindikation	65
4.2.4	Operationslokalisation.....	66
4.2.5	Präoperativer Gesundheitszustand.....	67
4.2.6	Operationslagerung.....	68
4.2.7	Operationsdauer.....	69
4.2.8	Intraoperative Komplikationen und Blutverlust	70
4.2.9	Voroperierte Patienten	71
4.3	Komplikationen und Dauer des intensivstationären Aufenthalts.....	72
4.3.1	Thrombembolien.....	72
4.3.2	Nosokomiale Infektionen	75
4.3.2.1	Pneumonie	76
4.3.2.2	Sepsis	78
4.3.2.3	Harnwegsinfekt.....	79
4.3.3	Dauer des intensivstationären Aufenthalts	80
4.4	Langzeitverlauf	81

4.5	Limitationen dieser Untersuchung	82
5	Zusammenfassung.....	83
6	Literaturverzeichnis	85
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	91
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	91
7.2	Tabellenverzeichnis	93
8	Abkürzungsverzeichnis	94

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Historisches

Trepanation (αν'ατρησιζ) ist ein Prozess, bei dem ein Loch in die Schädelkalotte gebohrt wird, um den intrakraniellen Inhalt für medizinische oder mystische Zwecke darzustellen. Das Wort leitet sich vom griechischen „τρ'υπανον“ ab, was so viel wie „bohren“ oder „Bohrloch“ bedeutet [1].

Trepanationen gehören zu den ersten chirurgischen Eingriffen und sind die älteste neurochirurgische Operation, die von Menschen ausgeführt wurde. Sie datiert bis weit in die Vorgeschichte zurück und wurde auf vielen Kontinenten durchgeführt, darunter Afrika, Süd Amerika und Europa. Ursprünglich diente sie dazu, böse Geister aus dem Kopfinneren zu vertreiben [2, 3]. Die Abhandlung „Über Kopfwunden“ des griechischen Arztes Hippokrates von Kos (460–355 v.Chr.) stellt die erste systematische Anleitung zur Behandlung von Schädeltraumen dar, die frei von spirituellem Einfluss ist: „Man warte nicht zu, sondern trepaniere den Knochen bis auf die (harte) Hirnhaut durch, oder schabe mit dem Schabeisen durch.“ [4]. Hippocrates postulierte, dass keine Operation tiefer als die Dura mater gehen sollte, da die Risiken unkontrollierbar seien. Chirurgen in Europa befolgten seine Lehren bis ins Mittelalter, während die Technik der Trepanation in der islamischen Welt weiterentwickelt wurde [5].



Abbildung 1: Trepanierte Schädel, Peru

Im 16. Jahrhundert wurden Chirurgen erstmals an Universitäten ausgebildet [5]. Doch erst bahnbrechende medizinische Entdeckungen des 19. Jahrhunderts wie die Beschreibung der exakten zerebralen Lokalisation, die Einführung von Anästhetika, potenten Analgetika und der neuen Technik der Sterilisation, sowie das von Wagner 1889 entwickelte osteoplastische Trepanationsverfahren senkten die perioperativen Komplikations- und Mortalitätsraten. Die langjährige Überzeugung, nicht unter der Dura Mater zu operieren, konnte durch erste erfolgreiche Gehirnoperationen widerlegt werden. Infolgedessen etablierte sich die Kraniotomie als Standardoperationsmethode [6, 5].

1.2 Einteilung und operatives Vorgehen

Bei den heutigen Verfahren der Schädeleröffnung unterscheidet man die osteoplastische Kraniotomie, die osteoklastische bzw. dekompressive Kraniektomie und die minimalinvasive Bohrlochtrepanation. Das dauerhafte Entfernen eines Teils der Schädelkalotte ist indiziert, wenn massive Schwellungen zu erwarten sind, beispielsweise im Rahmen einer Tumor- oder Hämatomentfernung, nach einem Schädel-Hirntrauma (SHT) mit intrakranieller Druckentwicklung oder wenn das Resektat nicht mehr verwendet werden kann. Auch bei Knochenentzündungen oder infantiler Kraniosynostose kann eine Kraniektomie durchgeführt werden. Die Bohrlochtrepanation bis auf die Dura mater wird verwendet, um Flüssigkeit abzuführen, oder um eine stereotaktische Biopsie bzw. Katheterimplantation durchzuführen [7]. Kraniotomien werden nach dem Ort benannt, an dem der Knochen entfernt wird. Je nach operativem Zugangsweg werden frontale, parietale, temporale, okzipitale, pterionale oder subokzipitale Methoden unterschieden. Um neurologische Defizite zu vermeiden, können Eingriffe an eloquenten Hirnarealen in einer Wachkraniotomie mit intraoperativem brain mapping operiert werden [8].



Abbildung 2: Patientenpositionierung mit Schädelklemme und Schnittführung

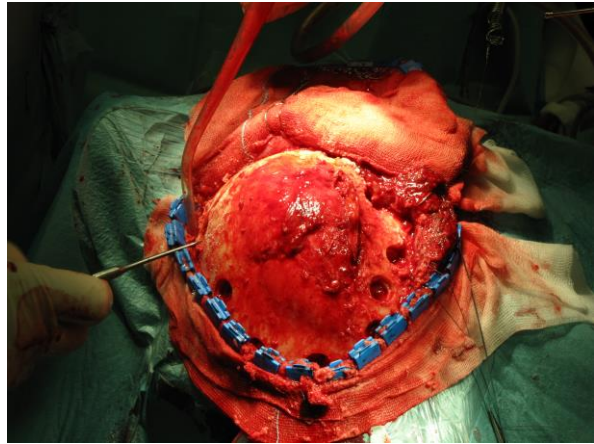


Abbildung 3: Bohrlochtrepantion zur Darstellung der Dura mater

Patienten werden je nach operativem Zugangsweg in Bauch-, Rücken- oder Seitenlage positioniert und der Schädel mit einer Schädelklemme achsengetreu fixiert. Beim Inzidieren der Haut werden lineare oder sigmoidale Lappen bevorzugt, gestielte Lappen könnten die Blutzufuhr unterbinden und das Risiko einer Wundinfektion erhöhen [7]. Die Knochendeckelhebung kann osteoplastisch durch Belassen von Muskeln und Faszien am Knochendeckel erfolgen, oder durch die Hebung eines free bone flap, bei dem das Weichgewebe inklusive des Periosts von der Schädelkalotte abgeschabt wird. Der Knochendeckel wird bis zum erneuten Einsetzen steril aufbewahrt [9]. Zur Darstellung der Dura mater werden Bohrlöcher gesetzt. Nach der Knochendeckelhebung kann sie mit einem läppchen- bzw. bogenförmigen Schnitt durchtrennt werden. Nun erfolgt die spezifische neurochirurgische Operation. Zum Wundverschluss wird die Dura mater spannungsfrei suturiert bzw. eine Perikraniumplastik durchgeführt [10]. Der Knochendeckel wird mit Schrauben oder Osteosyntheseplatten fixiert, während die Galea mit resorbierbaren Fäden vernäht und die Haut mit Nähten bzw. Wundklammern verschlossen wird [7].

1.3 Indikationen für Notfall-Kraniotomien

Die häufigsten Gründe für eine intensivstationäre Aufnahme neurochirurgischer Patienten sind traumatische Verletzung oder akute vaskuläre Ereignisse [11]. SHT werden nach Dauer

der Bewusstseinsbeeinträchtigung anhand der Glasgow-Coma-Skala und in ein leichtes, mittelschweres oder schweres Trauma eingeteilt [10]. Primärer Hirnschaden bezeichnet die irreversible Schädigung von Nervenzellen. Therapeutische Maßnahmen können dies nicht verhindern und zielen somit auf die Minimierung eines sekundären Hirnschadens ab, der durch raumfordernde Blutungen oder erhöhten intrakraniellen Hirndruck (ICP) entsteht. Eine sofortige operative Therapie ist z.B. bei signifikantem intrakraniellen Hämatom oder Versatz der Fraktur größer 1 cm indiziert [12].

Epiduralhämatome können nach einer Kalottenfraktur, einer Sinusverletzung oder einem Frakturspalthämatom z.B. durch Verletzung der Arteria meningea media als Einblutung zwischen Dura mater und Schädelkalotte entstehen. Besonders bei Hämatomen größer 1 cm, Beteiligung der hinteren Schädelgrube oder symptomatischen Patienten mit Vigilanzminderung bzw. Halbseitenschwäche kontralateral ist eine sofortige Entfernung des Hämatoms bzw. Obliteration der Blutungsquelle nötig, da Vitalfunktionen gefährdet sein können [13]. Bewusstseinsbeschränkung und kontralaterale Halbseitenschwäche nach schwerwiegendem SHT können jedoch auch durch ein akutes Subduralhämatom verursacht werden. Im Gegensatz zu dem Epiduralhämatom befindet sich das Subduralhämatom zwischen Dura mater und Arachnoidea. Indikationen zur Notfallkraniotomie sind hochgradige Vigilanzminderung, neurologische Symptomatik oder ein Hämatom > 10 mm [12].

Neurologische Ausfälle werden am häufigsten durch zerebrale Durchblutungsstörungen ausgelöst, die hämorrhagischen oder ischämischen Ursprungs sein können. Ursächlich für 15-25% aller spontanen intrazerebralen Hämatome sind Rupturen von Aneurysmen, arteriovenösen Malformationen (AVM) oder Kavernomen [14]. Vor allem Gefäßbifurkationen sind von diesen arteriellen Schwachstellen betroffen [10]. Zerebrale Minderperfusion kann hingegen eine Folge von erhöhtem ICP oder arteriosklerotischer Angiopathie sein. Zerebrale Ischämie wird oft durch die Verlegung der Bifurkation der Carotis interna durch Plaques verursacht und kann zu Apoplex oder Koma führen [10, 12].

1.4 Indikationen für elektive Kraniotomien

1.4.1 Tumoren

Tumoröse Neoplasien sind die häufigste Indikation für elektive Kraniotomien [15]. Astrozytome werden nach steigender Malignität in Low-grade- (WHO-Grad II) und High-grade-Astrozytome (anaplastisches Astrozytom, WHO-Grad III, und Glioblastom multiforme (GBM), WHO-Grad IV), unterteilt. Grad II Gliome sind durch langsames Wachstum gekennzeichnet, können jedoch nach Jahren entdifferenzieren. Bisher gibt es keine kurativen Therapiestandards. Ein astrozytärer Tumor wird als Glioblastom eingestuft, wenn er nekrotische Anteile aufweist. Mit 30% ist das GBM der häufigste intrakranielle Tumor und macht 50% aller Gliome aus. Da das Tumorstadium die Mittellinie überkreuzen kann, können beide zerebralen Hemisphären infiltriert sein. Im Corpus Callosum tritt es klassischerweise als Butterflygliom auf [16]. Beim Infiltrieren in die Tiefe baut sich das GBM ein Netzwerk aus Signaltransduktionswegen, womit ein singulärer Therapieansatz unmöglich wird [13]. Mehr als die Hälfte aller Patienten überleben das erste Jahr nach Diagnosestellung nicht [17, 16]. Die palliative Standardtherapie ist eine funktionserhaltende, weitest mögliche Resektion mit adjuvanter Bestrahlung und Chemotherapie [18].

15-30% aller intrakraniellen Tumoren sind Meningeome, die aus arachnoidalen Deckzellen der Dura mater oder der Ventrikelauskleidung stammen. Sie können mehrere Zentimeter groß werden und verursachen Symptome meist durch Kompression [16]. Im Gegensatz zu Astrozytomen ist eine kurative Behandlung durch Resektion möglich. Schwierigkeiten bereiten jedoch schwer zugängliche Lokalisationen an der Schädelbasis, gute Vaskularisation und Verwachsungen mit venösen Sinusen oder Hauptarterien. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 90% [7, 13].

Hypophysenadenome (HPA) sind benigne Tumoren der Adenohypophyse und machen 10% aller intrakraniellen Tumoren aus [8]. 30% der HPA sind endokrin inaktiv, Symptome zeigen sich erst nach einer bestimmten Größenprogredienz durch regionale Kompression, können dann jedoch bis zur bitemporalen Hemianopsie führen. Die Standardtherapie ist eine transsphenoidale Resektion. In 80% der Fälle verbessert sich die Sehkraft daraufhin wieder [19]. Bei endokrin aktiven HPA ist eine frühe Diagnose durch symptomatische Beschwerden möglich. Chirurgische Entfernung ist zur Verhinderung von Langzeitschäden durch endokrine

Hyperaktivität, nach Erschöpfung der medikamentösen Möglichkeiten oder in speziellen Fällen z.B. bei Frauen mit Kinderwunsch indiziert [7, 20].

Kraniopharyngeome (KPO) sind embryogenetische Malformationen der Sellar- und Parasellarregion, die 2,5-4% aller intrakraniellen Tumoren ausmachen [8]. 30-50% treten während der Kindheit auf. Die Standardtherapie ist eine Kompletresektion, jedoch zwingt eine Adhärenz des Tumors mit Karotiden oder Hypothalamus oft zur subtotalen Resektion mit Bestrahlung [7]. Trotz Überlebensraten von über 90% können gravierende operative Nebenwirkungen die Lebensqualität stark einschränken [21]. Der Vergleich des Therapiestandards der multizentrischen Studien KRANYOPHARYNGEOM 2000 und 2007 zeigte einen Trend zu weniger radikalen Resektionen und folglich weniger Läsionen des Hypothalamus [22].

Metastasen gehören zu den häufigsten intrakraniellen Tumoren und treten mindestens 10 Mal häufiger auf als primäre intrakranielle Neoplasien. Ein Viertel aller Tumoren streut ins ZNS, insbesondere Bronchial- und Mammakarzinom sowie das maligne Melanom. Die Überlebensprognose der Patienten ist im Wesentlichen von Alter, Karnofsky Index und Recursive Partitioning Analysis Klassifizierung des Primärtumors abhängig [13]. Therapeutische Optionen können Bestrahlung des gesamten Gehirns, Operation oder stereotaktische Radiochirurgie sein [7].

1.4.2 Vaskulär

Zerebrale Aneurysmen entstehen durch vaskuläre Dilatation und Ausdünnung der Tunica media und werden vor allem an Bifurkationen der Arterien des Circulus arteriosus Willisii gefunden. Die Prävalenz beträgt etwa 1,8% [23]. Nach Stand der gültigen Leitlinien für unrupturierte intrakranielle Aneurysmen wird therapeutisch eingegriffen, wenn das Aneurysma im hinteren Kreislauf liegt, über 7 mm groß oder symptomatisch ist, bei multiplen Aneurysmen bzw. nach Ruptur eines anderen Aneurysmas, positiver Familienanamnese für Subarachnoidalblutung oder bei Patientenwunsch [18, 13].

Kavernome sind benigne vaskuläre Fehlbildungen, die 8-15% aller zerebralen Gefäßfehlbildungen ausmachen. Da das Blutungsrisiko mit 0,25-3,1% pro Patientenjahr vor allem bei supratentoriellen Kavernomen relativ gering ist, reicht bei Epilepsiesymptomatik häufig eine antikonvulsive Therapie aus. Kavernome des Hirnstamms unterliegen einem

erhöhten Morbiditätsrisiko und sollten frühzeitig mikrochirurgisch reseziert werden [18]. AVM sind seltene kongenitale Shunts zwischen Arterien und Venen. Die Prävalenz wird in der Literatur mit 0,02%-0,2% beschrieben, wobei die Inzidenz asymptomatischer AVM aufgrund fortgeschrittener nicht-invasiver diagnostischer Möglichkeiten steigt [18, 24]. Eine umstrittene prospektive Studie konnte die Überlegenheit nicht-invasiver Therapie bei inzidentellem Fund zeigen [25].

Ein chronisches Subduralhämatom kann mit einer Latenz von Wochen bis Monaten nach leichtem oder mittelschwerem SHT symptomatisch werden. Mit einer Inzidenz von 1-5,3/100.000 Personen ist das chronische Subduralhämatom die häufigste intrakranielle traumatische Blutung der westlichen Welt [26, 27, 13]. Es sind überwiegend ältere Patienten betroffen, da die physiologische Hirnatrophie das Spatium subdurale zwischen Dura mater und Arachnoidea unter Zugspannung stellt, folglich kann es durch erhöhte Gewebsfragilität zur Einblutung aus Brücken- oder kortikalen Venen kommen [28]. Patienten werden meist mit Kopfschmerzen aufgrund des erhöhten ICP vorstellig, aber auch epileptische Anfälle oder fokale Defizite wie Lähmungen sind möglich. Das Hämatom wird durch Bohrlochtrepanation evakuiert und mittels Drainage entlastet. Bilaterale Hämatome sollten beidseitig entlastet werden, um eine Progredienz zu verhindern [10].

1.4.3 Rekonstruktion

Indikationen zur plastischen Rekonstruktion von Schädelkalottendefekten sind Schutz vor erneutem Trauma, kosmetische Verbesserung, Schutz vor externem Hydrozephalus und Therapie des Trepanationssyndrom nach dekompressiver Kraniektomie [8]. Nach Operationen mit potenzieller Kontamination, z.B. offenem SHT, sollten 3-6 Monate vor der Deckung vergehen, während nach Hämatomevakuierung ein sofortiger, intraoperativer Verschluss möglich ist. Wenn der autologe Knochendeckel wegen erhöhtem ICP gehoben wurde und intakt ist, kann er bis zur Reimplantation kryokonserviert oder in einer abdominalen Tasche gelagert werden. Bei der Calvarian-split-Transplantatmethode wird der gehobene Knochendeckel geteilt, dadurch kann ein flächenmäßig größerer Defekt rekonstruiert werden [29]. Eine bewährte Methode ist die Deckung des Defekts mit Titan-Mesh-Gitter und Knochenersatzmaterialien wie Methylmethacrylat oder Hydroxyapatit Zement. Neueste Computer-Aided Design and Manufacturing Technologie ermöglicht die Erstellung eines

computergenerierten Duplikats mithilfe hochauflösender Computertomographiescans der Gegenseite des Defekts aus Methylmethacrylat, Polyetheretherketon oder Titan [30, 31, 8].

1.4.4 Sonstiges

Die Trigeminusneuralgie ist ein chronisches Schmerzsyndrom, das mit einer Inzidenz von 4/100.000 im Patientenkollektiv relativ häufig auftritt. Pathophysiologisch kommt es zur Kompression des Nervus Trigeminus durch pulsatorischen Anlagerungsdruck der Arteria cerebelli superior. Der Nerv wird dabei segmental demyelinisiert. Auch eine verringerte Nervenfaserisolierung kann eine pathologische Kurzschlussverbindung auslösen. Schmerzattacken werden primär medikamentös behandelt, jedoch ist bei therapierefraktären Patienten oder inakzeptablen Nebenwirkungen eine mikrovaskuläre Dekompressionschirurgie indiziert. Beim Verfahren nach Janetta wird der Kontakt zwischen Nerv und Gefäß durch Interposition eines Teflonvlieses gelöst [7, 13].

Hirnabszesse treten mit einer Inzidenz von 1,3/100.000 Patienten auf und bestehen vorwiegend aus grampositiven, anaeroben Streptokokken oder Staphylokokken. Bakterien können hämatogen u.a. aus der Lunge oder direkt über ein offenes SHT übertragen werden. Aus einer fokalen Enzephalitis entsteht zwischen Dura mater und Periost bzw. im Subduralraum eine Eiteransammlung mit bindegewebiger Kapsel um nekrotisches Hirngewebe. Die Mortalität liegt bei 10%, häufig sind Immunsupprimierte nach Organtransplantation betroffen. Bei ventrikelfernen Abszessen, Phlegmonen oder Entzündungen kleiner als 2 cm wird zur Vermeidung von Konsektivschäden rein medikamentös therapiert. Größere, umschriebene Abszesse werden stereotaktisch punktiert oder offen entfernt [10, 13, 18].

1.5 Postoperative Komplikationen

Nach Kraniotomien treten häufig Komplikationen auf. Das Risiko wird im gesamtneurologischen Patientengut mit über 50% [32], für Patienten nach elektiven Tumorsektionen mit 10-33% angegeben [33]. Eine gebräuchliche Einteilung unterscheidet zwischen neurologischen, chirurgischen und internistischen Defiziten [33]. Chirurgische

Komplikationen nach Kraniotomien lassen sich nach dem Zeitpunkt des Auftretens unterteilen. Frühe Komplikationen wie Blutungen, Krampfanfälle, Liquor Fisteln, zerebraler Infarkt und Pneumocephalus können unmittelbar postoperativ auftreten. Zu den späten Komplikationen gehören Wundinfektionen, die zu Fieber, Rigor, Rötung und Pusaustritt führen können. Krampfanfälle können sich sekundär durch Vernarbung entwickeln [16].

Neurologische Komplikationen können sich als Wesensveränderung, Verwirrtheit, Merkfähigkeits- und psychische Störungen, sowie epileptischer Anfall oder Apoplex manifestieren. Die Prävalenz neurologischer Defizite in den ersten vier Stunden postoperativ wurde von Manninen et al mit 5,7% angegeben [32, 28]. Viele postoperative Komplikationen sind direkte Folgen der zugrundeliegenden neurologischen Erkrankungen. Es gibt jedoch auch spezifische Komplikationen, die vorwiegend nach Kraniotomien jeglicher Indikation beobachtet werden. Eine der häufigsten Komplikationen ist ein infolge von Raumforderungen erhöhter ICP, der zu Kopfschmerzen, postoperativer Übelkeit und Erbrechen führen kann, im Englischen auch als „postoperative nausea and vomiting“ (PONV) bekannt. PONV tritt im chirurgischen Patientengut bei 30-50% der Patienten auf, speziell nach Kraniotomien jedoch in über 43-70% der Fälle [34, 35].

Die häufigsten internistischen Komplikationen nach Kraniotomien sind Infektionen, tiefe Beinvenenthrombose (TBVT), Lungenembolie und Pneumonie [36].

1.5.1 Thrombembolien

Als Thrombose wird der vollständige oder partielle Verschluss von Venen durch Thromben bezeichnet [12]. Venöse Thrombembolien (VTE) wie TBVT und Lungenembolie sind eine der Hauptursachen der hohen Morbidität und Todesraten im neurochirurgischen Patientengut [37]. Kimmel et al beschrieb die Rate thrombembolischer Komplikationen nach Kraniotomien mit 3,5%, 2,6% gingen auf TBVT, 1,4% auf Lungenembolien zurück [38]. Patienten die sich Operationen aufgrund von Neoplasien unterziehen, haben ein höheres Risiko, eine VTE zu entwickeln. Das maligne Gliom hat mit 7,5% die höchste Tumorassoziation mit VTE [39, 40].

1.5.1.1 Tiefe Beinvenenthrombose

Unter einer TBVT versteht man den partiellen oder vollständigen Verschluss einer Leit- oder Muskelvene durch Blutgerinnsel. Bein- und Beckenvenen sind perioperativ am häufigsten von Thrombenbildung betroffen. Aszendierende Thrombosen können appositionell nach proximal fortschreiten und Embolisierungen in der Lunge auslösen, die jedoch meist asymptomatisch bleiben [41]. Die Entstehung eines Venenthrombus wird durch die Virchow-Trias (venöse Stase, erhöhte Gerinnungsbereitschaft und Endothelläsion) begünstigt. Das Risiko einer Ablösung erhöhen hingegen Immobilisation, Beatmung, Zentralvenenkatheter (ZVK) und Infektionen, folglich stellen Patienten auf Intensivstationen eine Hochrisikogruppe dar. Die Inzidenz von TBVT nach Kraniotomie wird von Prell et al mit 50% angegeben, wobei die meisten in der ersten Woche nach neurochirurgischem Eingriff auftraten [42, 37]. TBVT gehen oft mit unspezifischen Symptomen wie erhöhter Schmerzempfindlichkeit entlang des venösen Systems, Schwellung des symptomatischen Beins, verstärkter Venenzeichnung und Zyanose einher. Bettlägerige Patienten haben zudem häufig eine asymptotische TBVT. Bei Verdachtsdiagnose sollte daher immer eine weiterführende Diagnostik durch D-Dimerbestimmung und Kompressionssonographie bzw. Phlebographie veranlasst werden [40, 43].

Das vorrangige therapeutische Ziel ist die Verhinderung einer Lungenembolie, zudem sollen Thrombuswachstum und Spätfolgen wie postthrombotisches Syndrom reduziert werden. Nach Diagnosestellung sollte eine sofortige therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux begonnen werden, unfractionierte Heparine sind nur bei Niereninsuffizienz oder Dialysepflichtigkeit indiziert. Außerdem wird frühzeitig eine Kompressionstherapie eingeleitet [12, 43].

1.5.1.2 Lungenembolie

Eine Lungenembolie ist eine partielle oder vollständige Verlegung einer Lungenarterie durch einen Embolus aus der peripher-venösen Strombahn. Die häufigste Ursache ist mit 79% eine Venenthrombose der unteren Extremitäten, 15% werden durch ZVK-assoziierte Thrombosen der oberen Extremitäten ausgelöst [40]. Das betroffene Lungenareal wird ventiliert, jedoch nicht mehr perfundiert, woraus Hypoxämie und Hyperkapnie resultieren. Die häufigsten klinischen Symptome sind Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hämoptyse oder Synkope. Da sie jedoch unspezifisch sind, muss bei neuauftretender kardiopulmonaler Instabilität eine

Lungenembolie differentialdiagnostisch immer ausgeschlossen werden [12]. Die Basisdiagnostik beinhaltet eine Röntgen-Thoraxübersicht in zwei Ebenen, Erhebung der Vitalparameter, Elektrokardiogramm und Blutanalyse. D-Dimertestverfahren können aufgrund ihrer geringen Spezifität eine Lungenembolie nicht beweisen, jedoch bei negativem Ergebnis wegen ihrer großen Sensitivität ausschließen. Weitere Bildgebungsverfahren wie die computertomografische Pulmonalisangiographie sind zum Nachweis erforderlich [43].

Die Therapie richtet sich nach der klinischen Stabilität des Patienten. Nach kardiogenem Schock oder persistierender Hypotension werden Patienten intensivmedizinisch durch mechanische Reperusionsverfahren oder medikamentöse Thrombolyse mit unfractioniertem Heparin behandelt. Vor allem bei erhöhtem intrakraniellen Blutungsrisiko können alternativ operative Thrombektomien oder kathetergestützte Verfahren verwendet werden. Häodynamisch stabile Patienten werden überwacht, gegebenenfalls reperfundiert und antikoaguliert. Da nach neurochirurgischen Eingriffen eine thrombolytische oder antikoagulierende Therapie nicht immer sofort möglich ist, muss auf supportive Therapien mit Volumeninfusion, Gabe von Vasopressoren und mechanischer Ventilation zurückgegriffen werden [40, 43].

1.5.3 Nosokomiale Infektionen

Patienten auf neurologischen Intensivstationen sind durch spezifische Risikofaktoren wie veränderte Bewusstseinslage, verringerte Schutzreflexe und Immunsuppression anfälliger für nosokomiale Infektionen [44].

1.5.3.1 Pneumonie

Neurologische Intensivpatienten haben aufgrund von protraumierter Koma- und Beatmungsdauer ein erhöhtes Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln. Schluckstörungen infolge von neurologischen Erkrankungen prädisponieren zur Aspirationspneumonie, lange Intubationszeiten erhöhen das Risiko einer beatmungsassoziierten Pneumonie (BAP) [45]. BAP ist die häufigste nosokomiale Infektion bei Intensivpatienten und zusammen mit Sepsis die führende Ursache für infektionsbedingten Tod im Krankenhaus. In Deutschland liegt die

mittlere Pneumonierate bei 8,4 pro 1.000 Beatmungstage, bei neurochirurgischen Intensivpatienten bei 12,7 pro 1.000 Beatmungstage [46].

Beatmungsassoziierte Pneumonien manifestieren sich mindestens 48 Stunden nach Intubation und werden durch Mikroaspiration pathogener Keime aus dem oropharyngealen Reservoir oder exogene Übertragung ausgelöst. Typische Erreger sind gramnegative Keime, insbesondere multiresistente Enterobacteriaceae und Pseudomonaspezies, die häufig zu letalen Ausgängen führen. Insbesondere bei neurochirurgischen Patienten wird eine BAP häufig durch *Staphylococcus aureus* ausgelöst [47]. Der Inflamationsprozess wird durch Umgehung der unspezifischen Abwehr durch Endotrachealtubus, Immunsuppression oder Grunderkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) begünstigt. Aspirationspneumonien können durch Schluckstörungen, Vigilanzminderung, Intoxikationen und Anfallsreihen ausgelöst werden und sich zu pulmonaler Abszedierung und Pleuraemphysem entwickeln [48]. Schwere Verläufe können bei beiden Formen zu akuter respiratorischer Insuffizienz und Organfunktionsstörung führen.

Eine klinische Verdachtsdiagnose wird bei neu auftretendem, persistierendem Infiltrat in der Thoraxröntgenaufnahme und mindestens zwei der drei Kriterien: Fieber $> 38,3^{\circ}\text{C}$ bzw. Hypothermie $< 36^{\circ}\text{C}$, Leukozytose $> 12.000/\mu\text{l}$ bzw. Leukopenie $> 4000/\mu\text{l}$ oder purulentes Tracheobronchialsekret gestellt. Therapeutisch wird bei einer Aspirationspneumonie als Sofortmaßnahme eine bronchoskopische Absaugung des aspirierten Materials eingeleitet. Eine kalkulierte antibiotische Breitspektrumtherapie wird ferner bei allen Pneumonien bis zum Ergebnis der mikrobiologischen Kultur verordnet, um die hohe Verbreitung von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* und multiresistenten, gramnegativen Keimen abzudecken [40, 12].

1.5.3.2 Sepsis

Unter Sepsis versteht man eine komplexe systemische Inflamationsreaktion auf eine Infektion. Sepsen gehören zu den nosokomialen Infektionen mit der höchsten Mortalitätsrate. Auf chirurgischen Intensivstationen sind sie mit 30-50% der Grund für die häufigsten Todesursachen. Neurologische Intensivpatienten entwickeln häufig septische Krankheitsbilder, aufgrund von prolongiertem Aufenthalt mit Langzeitbeatmung und der Notwendigkeit verschiedener Katheterzugänge [48]. 2002 wurde die Surviving Sepsis

Campaign gegründet mit dem Ziel, die globale Mortalität durch Sepsis um 25% zu senken [49]. Hauptsächlich sind Infektionen intravaskulärer Katheter [12]. Pathophysiologisch bildet sich ein Biofilm aus Bakterien, insbesondere *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus epidermidis*, die überwiegend von der Haut des Patienten stammen. Durch Replikation auf der Katheterspitze und Loslösen gelangen die Mikroorganismen in die Blutbahn. Das Risiko steigt bei prolongierter Katheterisierung einer Zentralvene, mehrlumigen Kathetern und parenteraler Ernährung [40, 46].

Die schnelle Diagnose einer Sepsis ist essentiell, um den Übergang von einer lokal begrenzten Infektion zu einer schweren Septikämie zu verhindern. Die Diagnosestellung wird jedoch häufig erschwert durch fehlende äußerliche Anzeichen wie Eiterbildung und Rötung der Einstichstelle sowie geringe Spezifität der Erstsymptome Fieber, Schüttelfrost, Hyperthermie, Leukozytose, erhöhtes Procalcitonin bzw. C-reaktives Protein. Mikrobiologische Diagnostik eignet sich nur für retrospektive Bestätigung bzw. Ausschluss einer Sepsis durch Blut- oder Katheterspitzenkulturen. Ein umgehender Katheterwechsel und eine empirische Breitbandantibiose bis zur endgültigen Abklärung durch Kulturresultate werden empfohlen [40, 12].

1.5.3.3 Harnwegsinfekt

Harnwegsinfekte (HWI) können ambulant oder nosokomial erworben werden. Laut European Centre for Disease Prevention and Control Prävalenzerhebung sind HWI in Deutschland mit einem Anteil von 22,4 % aller nosokomialen Infektionen die zweithäufigste nach postoperativer Wundinfektion. 80 % aller HWI sind katheterassoziiert. Hauptrisikofaktor ist daher die Anlage eines Harnblasenkatheters, sowie invasive Eingriffe des Urogenitaltrakts. Transurethrale Katheter sind von einem Biofilm aus endogenen Keimen der Dauerflora des Patienten besiedelt, hauptsächlich *Escherichia coli*, die in die Harnblase einwandern können [46]. Über 90% der katheterassoziierten HWI sind asymptomatisch [50]. Ein symptomatischer HWI wird diagnostiziert, wenn neben einer signifikanten Bakteriurie mit einer Keimzahl von mehr als 10^3 - 10^5 KBE/ml entweder Fieber, Dysurie, Flankenschmerzen oder Pollakisurie nachgewiesen wird.

Ein Katheterwechsel führt in 30-50% der Fälle zur spontanen Sanierung. Symptomatischen Patienten wird ein Breitspektrumantibiotikum gegen gramnegative Erreger bis zur genauen

Abklärung durch ein Antibiotogramm verordnet [40]. Vorsicht ist bei Immunsupprimierten, Schwangeren oder Patienten vor urologischen Eingriffen aufgrund der potentiellen Gefahr einer urogenen Bakteriämie geboten. Insgesamt ist das Risiko einer systemischen Bakteriämie mit 2-4% jedoch relativ gering [46, 12].

1.6 Fragestellung

Das Ausmaß postoperativer Komplikationen hängt von Patientencharakteristika sowie Lokalisation und Dauer der Operation ab [36]. Während diese Faktoren für neurologische und chirurgische Komplikationen nach Kraniotomien in zahlreichen Studien recherchiert wurden [51–53], ist dem Ausmaß internistischer Komplikationen im neurochirurgischen Patientenkollektiv bisher wenig Beachtung geschenkt worden [54–56]. Das Fehlen einer standardisierten Risikoeinstufung zur Beurteilung der Operationsfähigkeit multimorbider Patienten erschwert die Indikationsstellung zur elektiven Kraniotomie [54]. Die vorliegende Studie untersucht die Inzidenz und Risikofaktoren internistischer Komplikationen nach elektiven Kraniotomien im neurochirurgischen Patientengut.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie beinhaltet retrospektiv erfasste Daten aller Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum von Juni 2009 bis Juni 2014 in der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) einer elektiven Kraniotomie unterzogen. Für das Kollektiv der Studienpatienten wurden alle Patienten mit einer internistischen Komplikation in diesem Zeitraum selektiert. Als Kontrollgruppe wurden die Daten aller 163 konsekutiven Patienten erhoben, die zwischen Dezember 2013 und Juni 2014 kraniotomiert wurden, jedoch keine Komplikation entwickelten.

In Anlehnung an die Literatur wurden Risikofaktoren bestimmt, die Einfluss auf die Entstehung internistischer Komplikationen nehmen können, und für Studien- und Kontrollgruppe ermittelt. Dazu wurden Patientendaten aus Intensivbriefen, stationären Entlassungsbriefen, Anästhesieprotokollen, OP-Berichten, Rehabilitationsbriefen und Ambulanzbriefen der neurochirurgischen Poliklinik erhoben und vergleichend analysiert.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle Patientenfälle im Rahmen der Studie retrospektiv gescreent, deren operativer Eingriff im OP-Plan als Kraniotomie, Kraniektomie oder Schädeldachplastik bezeichnet wurde. Analysiert wurden jedoch nur elektive Eingriffe, alle Notfall-Operationen wurden ausgeschlossen.

In die Studiengruppe wurden alle Patienten eingeschlossen, die in ihrem postoperativen Verlauf eine internistische Komplikation entwickelten. Die Ursache für vorbestehende internistische Erkrankungen zum Aufnahmezeitpunkt bzw. intraoperativ auftretende Komplikationen wurde nicht analysiert. Ebenso wurden keine chirurgischen oder neurologischen Komplikationen in der Analyse berücksichtigt. Auch Blutzucker- und Elektrolytentgleisungen wie Hyponatriämie wurden ausgeschlossen.

2.3 Aufgenommene Parameter

Die zur Datenerfassung benötigten Patientenparameter wurden dem Softwareprogramm System-Anwendung-Produkte (SAP) ISM, ISM med 7.40 der neurochirurgischen Klinik der Universitätsklinik Regensburg entnommen. Einzelne nicht digitalisierte Akten konnten im Zentralen Krankenarchiv des UKR eingesehen werden.

2.3.1 Patientendaten

Persönliche Daten wie Geburtsdatum und Geschlecht ließen sich den Patientenstammdaten entnehmen. Zur Vereinfachung wurde das Patientenalter in 1-Jahres Schritten angegeben. Die SAP Patienten ID Nummer wurde als Pseudonym zur Verschlüsselung der Patientenparameter verwendet.

2.3.2 Indikation und Lokalisation

Der primäre Grund für die Aufnahme des Patienten stand in der Anamnese des stationären Entlassungsbriefts. Aufgrund der Vielfalt an Indikationen für Kraniotomien wurden Kategorien gebildet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Indikationskategorien

Indikation	Zusatzinformationen
Tumor	Siehe Tabelle 2
Vaskulär	Aneurysma, Kavernom, AVM, kavernöses Hämangiom, Hämangioblastom, chronisches Subduralhämatom
Rekonstruktion	Duraplastik, Schädeldachplastik, Sagittalnahtsynostose
Metastase	
Andere	Epidermoidzyste, Abszess, Trigemini-neuralgie, Mukozele, Arachnoidalzyste, Hydrocephalus, Enzephalozele, Epidermoidzyste, Strahlennekrose

Die zahlenmäßig größte Gruppe der Tumoren wurde nochmals nach unterschiedlichen Tumorentitäten aufgegliedert (Tabelle 2). Außerdem wurde vermerkt, ob der Patient zum ersten Mal kraniotomiert wurde oder bereits voroperiert war.

Tabelle 2: Histologische Tumorentitäten

Tumorentität	Zusatzinformationen
Gliom	GBM, Anaplastisches Astrozytom, niedriggradiges Gliom
Meningeom	
HPA/KPO	
Andere	Ependymom, Lymphom, Vestibularis-Schwannom, andere*
* Clivuschordom, Medulloblastom, Glossopharyngeus Schwannom, Plexuspapillom	

Um abschätzen zu können, ob die Lokalisation des Eingriffs die Inzidenz internistischer Komplikationen beeinflusst, wurde geprüft, in welchem Teil des Gehirns die Kraniotomie durchgeführt wurde. War diese Information dem Arztbrief nicht zu entnehmen, wurden digitale kranielle Computertomographien oder Kernspintomographien der Patienten befundet.

Eingriffe wurden ihrer Beziehung zum Tentorium Cerebelli nach in supra- und infratentoriell unterteilt und einem Hirnareal zugeordnet. Bei vier Patienten wurde mehr als ein Operationszugang gewählt, es wurde jedoch nur die Lokalisation des Haupteingriffs eingetragen.

2.3.3 Vorerkrankungen

Vorbestehende internistische Erkrankungen wurden dem stationären Entlassungsbrief entnommen. Das breite Spektrum an Vorerkrankungen (VEK) machte eine Kategorisierung nötig (Tabelle 3). Ebenso wurden Angaben zu präoperativ bereits stattgehabten internistischen OP-Komplikationen aufgenommen.

Tabelle 3: Vorerkrankungskategorien

VEK-Kategorie	Zusatzinformationen
Hypertonie	
Diabetes/Hypercholesterinämie	
Herzerkrankungen	Arrhythmie, Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt
Gerinnungsstörungen	Koagulopathie, medikamentöse Antikoagulation
Lungenerkrankungen	COPD, Lungenödem, Asthma, Lungenfibrose
Andere	Niereninsuffizienz, Zeitpunkt nach stattgehabter/gleicher Komplikation

2.3.4 Operationsdaten

Aus dem Anästhesieprotokoll konnten die Lagerung des Patienten, Art der Narkose, Blutverlust sowie Dauer der OP (Schnitt-Naht-Zeit in Minuten) abgelesen werden. Das Operationsdatum wurde dem stationären Entlassungsbrief entnommen. Für die statistische

Auswertung wurde die Operationsdauer in 30-Minuten Intervalle unterteilt. Narkosezwischenfälle konnten im OP-Bericht nachgelesen werden.

2.3.5 Komplikationen und postoperatives Management

Sowohl der Verlegungsbrief von der Intensivstation (ICU) als auch der stationäre Entlassungsbrief wurden jeweils nach postoperativen internistischen Komplikationen durchsucht. Zunächst wurde jede einzelne Erkrankung vermerkt. Für die statistische Auswertung wurden verschiedene Erkrankungen in Kategorien zusammengefasst. Lungenembolie, TBVT und ZVK-Thrombosen bildeten die Gruppe „Thrombembolie“. Sepsis und Pneumonie wurden als „Majorinfekt“ zusammengefasst, HWI und Gastroenteritis wurden als „Minorinfekt“ bezeichnet (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Kategorisierte internistische Komplikationen

Komplikationskategorie	Zusatzinformationen
Thrombembolie	Lungenembolie, TBVT, ZVK-Thrombose
Majorinfekt	Sepsis, Pneumonie
Minorinfekt	HWI, Gastroenteritis
Andere	Thrombophlebitis, Herzinfarkt, Ulcus des Magen-Darm-Traktes, Herzrhythmusstörungen, Niereninsuffizienz, Cholezystitis

Die Dauer des intensivstationären Aufenthalts zeigte eine große Bandbreite. Einige Patienten konnten postoperativ direkt auf die neurochirurgische Normalstation verlegt werden, ein Patient musste 42 Tage bleiben. Eine klinisch relevante Einteilung zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Dauer des Intensivstationsaufenthalts in Gruppen

Gruppe 1	Aufenthalt < als 48 Std
Gruppe 2	Aufenthalt > als 48 Std
Gruppe 3	Kein Aufenthalt auf der Intensivstation

Auch die Therapie der Komplikationen, die im stationären Entlassungsbriefbrief vermerkt wurde, ergab sehr heterogene Daten. Um Vergleiche der Patienten untereinander sowie mit Zahlen aus der Literatur zu ermöglichen, erfolgte eine Kategorisierung der wichtigsten Therapiemöglichkeiten in Vollheparinisierung, low-dose Heparinisierung, Antibiose, Reanimation und Schrittmacherimplantation.

2.3.6 Langzeitverlauf

Um den postoperativen Verlauf analysieren und vergleichen zu können, wurden Informationen aus stationären Entlassungsbriefen und nachgesendeten Protokollen der Rehabilitationskliniken gesammelt und Behandlungsergebnisse zu Gruppen zusammengefasst. Entlassung nach Hause, in eine Anschlussheilbehandlung (AHB) oder Verlegung in eine andere Klinik gaben Anhaltspunkte über den Zustand des Patienten. Der spezielle Zustand des Patienten nach internistischer Komplikation wurde in Kategorien wie Restitutio ad integrum, neue dauerhafte Medikation oder internistische Weiterbehandlung ausgedrückt. Als neue dauerhafte Medikation wurden jedoch nur neu verordnete Antikoagulantien berücksichtigt, da den Akten keine exakte Gegenüberstellung von prä- und postoperativer Medikation zu entnehmen war.

Nachuntersuchungsprotokolle der neurochirurgischen Poliklinik gaben nur selten Aufschluss über den längerfristigen Verlauf internistischer Komplikationen. Dies erklärt sich durch ausbleibende Wiedervorstellung der Patienten sowie durch unvollständige Protokollierung des Zustands nach durchlaufener Komplikation.

2.4 Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde per Votum der Ethikkommission am 24.04.2014 uneingeschränkt befürwortet (Zeichen 14-101-0085).

2.5 Statistische Analyse

Die Auswertung des Datensatzes erfolgte mit Beratung des Zentrums für klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg. Dazu wurden die Programmpakete Statistical Package of the Social Sciences (SPSS) 22.0 (SPSS, Chicago) und R 3.0.3 verwendet. Die optische Darstellung erfolgte durch Kreis- und Balkendiagramme, sowie Box Plots. Alle Graphiken wurden mit Microsoft Excel 2010 erstellt.

Die deskriptive Auswertung kategorischer Parameter erfolgte durch die Berechnung absoluter und relativer Häufigkeiten. Quantitative Variablen wurden mittels arithmetischem Mittelwert, Standardabweichung und Median beschrieben. Der t-Test für unverbundene Stichproben und Chi-Quadrat Test wurden gewählt, um Differenzen zwischen Studien- und Kontrollgruppe zu berechnen.

Zur Vorhersage von Risikofaktoren für internistische Komplikationen wurden univariable und multivariable logistische Regressionsmodelle unter Verwendung der Rückwärtselimination nach Likelihood-Ratio berechnet. Quotenverhältnisse und korrespondierende Konfidenzintervalle von 95% wurden als Schätzgrößen des Effekts herangezogen. Statistische Signifikanz wurde anhand des p-Werts für Werte von 5% (0,05) oder kleiner angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Beobachtungszeitraum von 1. Juni 2009 bis 1. Juni 2014 entwickelten 133 Patienten eine postoperative internistische Komplikation. 180 Patienten wurden zwischen Dezember 2013 und Juni 2014 kraniotomiert, wovon 163 komplikationslos operierte Patienten die Kontrollgruppe bildeten und 17 Patienten aufgrund einer postoperativen internistischen Komplikation der Studiengruppe zugerechnet wurden. Aufgrund dessen wurde das untersuchte Patientengut im Beobachtungszeitraum der fünf Jahre insgesamt auf 1800 Patienten geschätzt. Die internistische Komplikationsrate liegt damit bei 7,4% aller kraniotomierten Patienten.

3.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Der Altersdurchschnitt der Studiengruppe betrug zum Zeitpunkt der Operation 63 ± 15 Jahre. Der jüngste Patient war 14, der älteste 85 Jahre alt. Die Altersverteilung der Studiengruppe zeigte eine Häufung der Komplikationen in der siebten Lebensdekade mit 36 Patienten. Im Gegensatz dazu war der Altersdurchschnitt der Kontrollgruppe mit 51 ± 19 Jahren signifikant geringer, mit einer Bandbreite von 1 bis 87 Jahren. Das häufigste Operationsalter war die fünfte Lebensdekade mit 52 Patienten (Abbildung 4). Die Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung zwischen Studien- und Kontrollgruppe waren signifikant ($p < 0,001$).

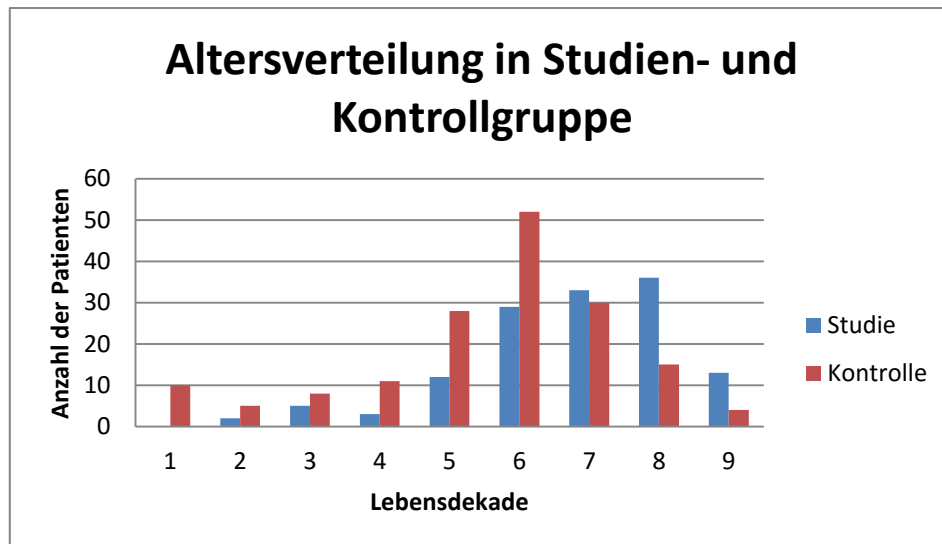


Abbildung 4: Altersverteilung bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen

Tabelle 6: Altersverteilung bezogen auf Geschlecht in Studien- und Kontrollgruppe

	Männlich gesamt	Weiblich gesamt	Studie Männlich	Studie Weiblich	Kontrolle Männlich	Kontrolle Weiblich
Mittelwert in Jahren	56,1	56,6	63,5	62,5	50,75	51,2
Altersspanne in Jahren	0-87	0-86	15-86	21-84	0-87	0-86

Das mittlere Alter der Männer betrug 56,1 Jahre, Frauen waren im Schnitt 56,6 Jahre alt. (Tabelle 6).

Der Geschlechtervergleich zeigt eine ausgewogene Verteilung. 52,7% aller Patienten waren männlich. Patienten der Studiengruppe waren zu 49,6% männlich und 50,4% weiblich, in der Kontrollgruppe waren 55,2% männlich und 44,8% weiblich (Abbildung 5).

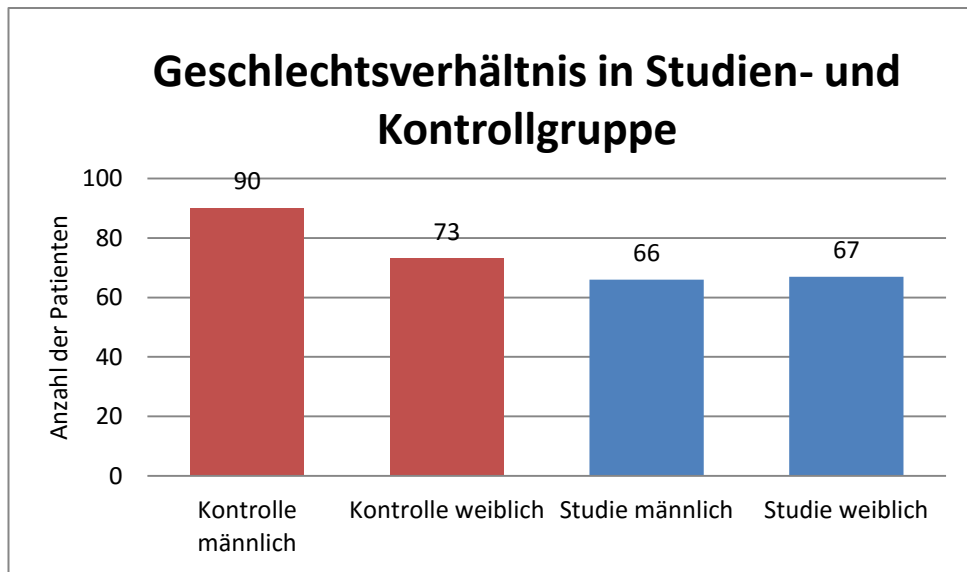


Abbildung 5: Geschlechterverhältnis bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen

3.3 Operationsindikation

Die häufigste Indikation für elektive Kraniotomien waren Tumorerkrankungen (n=178), gefolgt von Metastasen (n=37), sowie rekonstruktiven Eingriffen (n=35). Operationen zur Behandlung von Gefäßmissbildungen wurden in 23 Fällen durchgeführt. 23 Kraniotomien wurden unter der Kategorie „Andere“ zusammengefasst, darunter Mukozelen, Arachnoidalzysten und Abszesse.

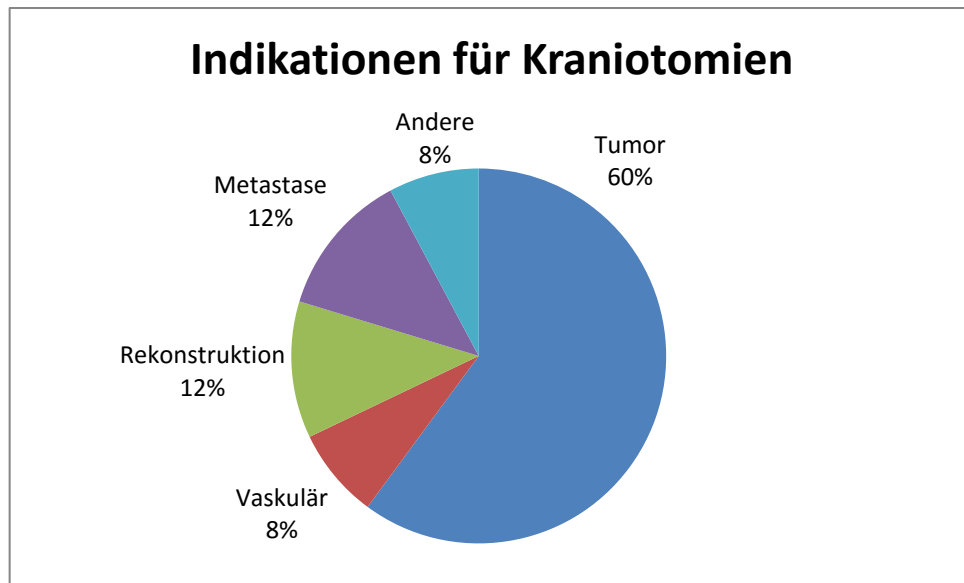


Abbildung 6: Relative Häufigkeit der OP-Indikationskategorien Tumor, Metastasen, Rekonstruktion, Vaskulär und „Andere“ für elektive Kraniotomien

Der Indikationsvergleich zeigte eine ausgewogene Verteilung, bezogen auf das Geschlecht der Patienten. Die größte Differenz wurde in der Kategorie Metastasen vermerkt, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,379$). Das Patientenkollektiv war in dieser Gruppe zu 59,5% männlich, zu 40,5% weiblich (Abbildung 7).

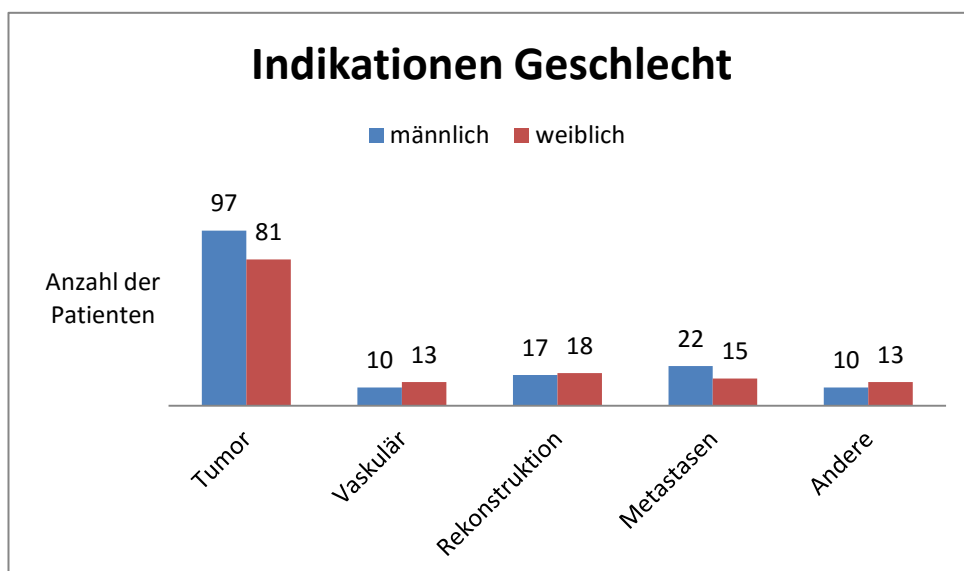


Abbildung 7: Anzahl der Frauen und Männer in den OP-Indikationskategorien Tumor, Metastasen, Rekonstruktion, Vaskulär und „Andere“ in absoluten Zahlen

Auch die Verteilung der Indikationen in Studien- und Kontrollgruppe war ausgewogen. Nur in der Kategorie „Andere“ wurden deutlich mehr Kontrollgruppenpatienten (n=17) als Studiengruppenpatienten (n=6) operiert, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,058$).

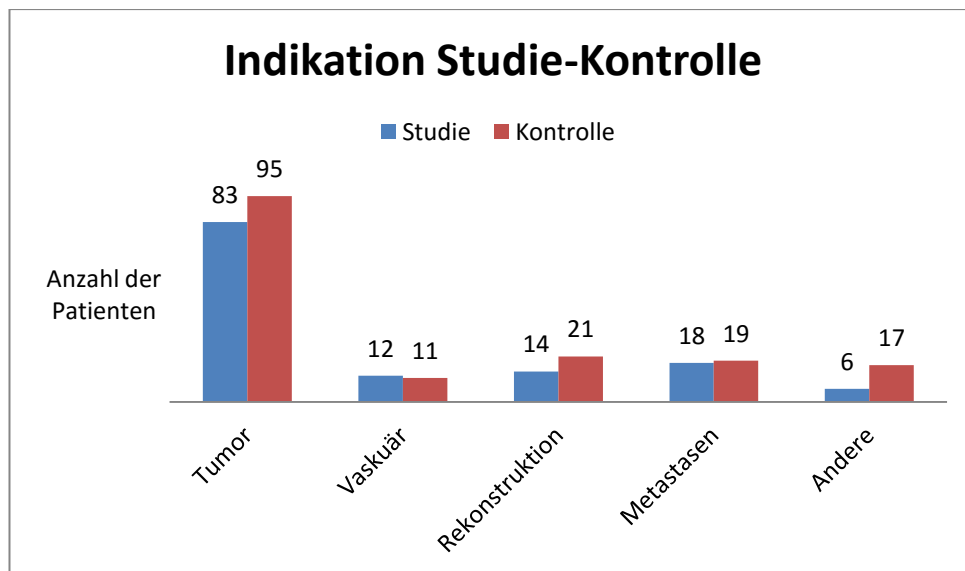


Abbildung 8: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten in den OP-Indikationskategorien Tumor, Metastasen, Rekonstruktion, Vaskulär und „Andere“ in absoluten Zahlen

Die größte Gruppe der OP-Indikationen bildeten Tumoren. Diese wurden entsprechend in histologische Tumorentitäten unterteilt und analysiert (siehe Abbildung 9). Meningeome wurden im Beobachtungszeitraum am häufigsten operiert (n=58), gefolgt von Glioblastomen (n=49) und Anaplastischen Astrozytomen (n=25). Ependymome und Niedriggradige Gliome wurden in etwa gleich oft operiert. Seltene Tumoren waren das Lymphom, Akustikusneurinom und Hypophysenadenom bzw. Kraniopharyngeom.

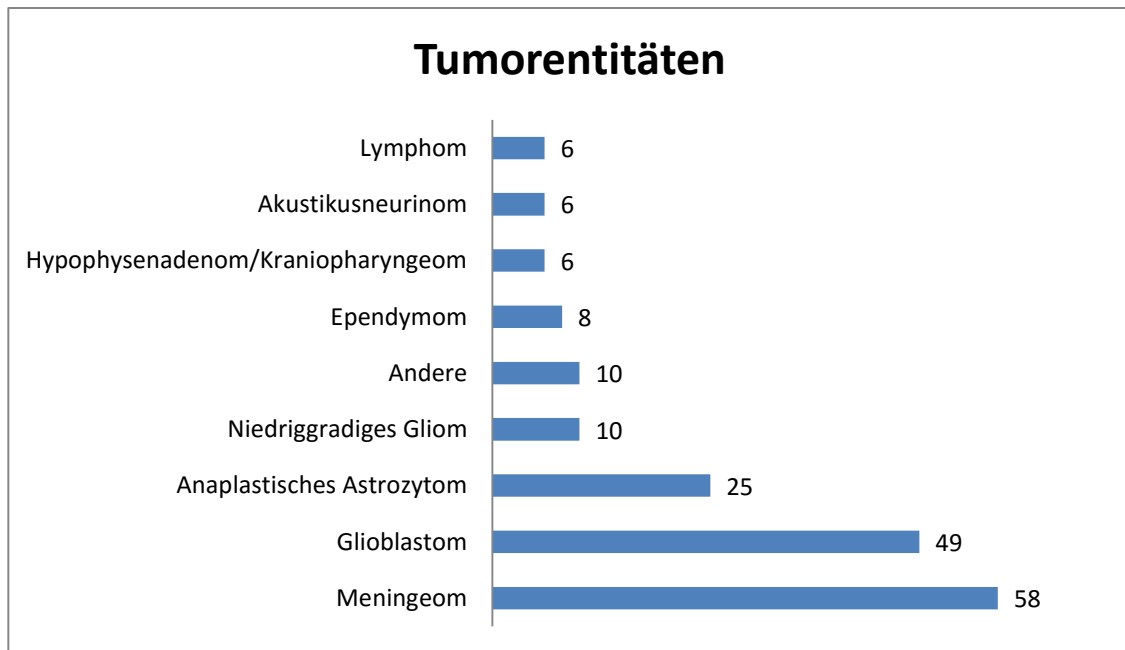


Abbildung 9: Anzahl der Tumorentitäten Lymphom, Akustikusneurinom, HPA/KPO, Ependymom, „Andere“, Niedriggradiges Gliom, Anaplastisches Astrozytom, Glioblastom, Meningeom im Gesamtpatientengut in absoluten Zahlen

Die insgesamt 178 Tumorentitäten wurden nach histologischen Kriterien in vier Tumorkategorien zusammengefasst (siehe Tabelle 2, Material und Methoden). Zahlenmäßig stellte nun das Gliom den häufigsten Tumor dar (siehe Abbildung 10).

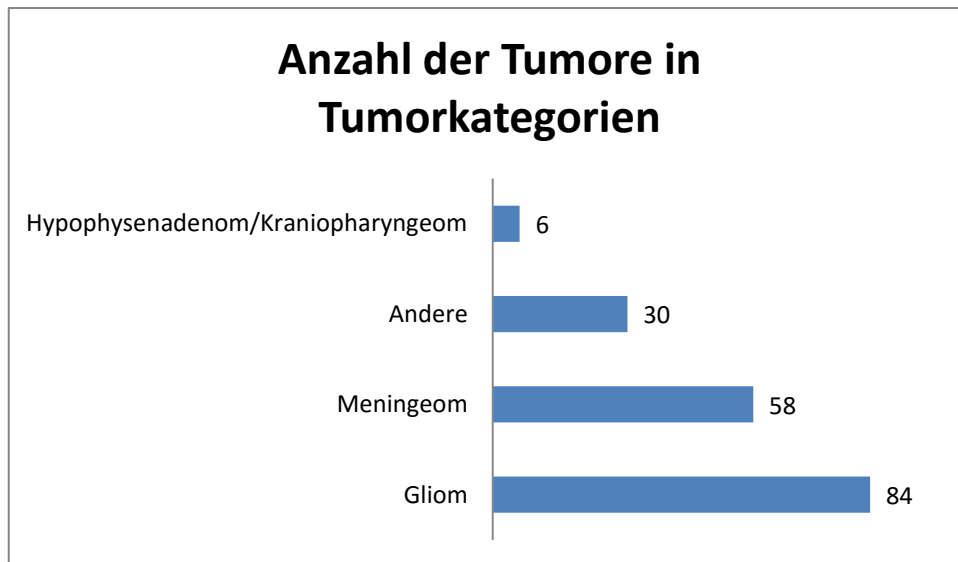


Abbildung 10: Anzahl der Tumorerkrankungen in den Tumorkategorien HPA/KPO, „Andere“, Meningeom und Gliom im Gesamtpatientengut in absoluten Zahlen (Einteilung der Tumorkategorien nach Tabelle 2 im Material und Methodenteil)

Gliome stellten in der Kontrollgruppe die größte Tumorkategorie dar (60%), nur 26,3% der Patienten hatten ein Meningeom. In der Studiengruppe hingegen war der häufigste Tumor das Meningeom (39,8%), nur 32,5% der Patienten waren an einem Gliom erkrankt.

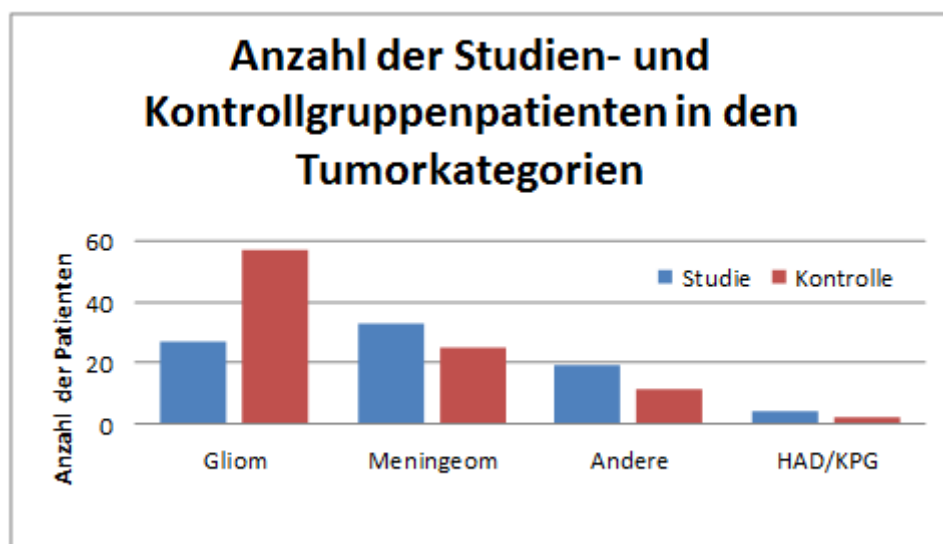


Abbildung 11: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten in den Tumorkategorien in absoluten Zahlen

3.4 Operationslokalisation

3.4.1 Lokalisation in Hirnarealen

Um die OP-Lokalisation noch präziser zu bestimmen, wurden die Eingriffe verschiedenen Hirnarealen zugeordnet (Abbildung 12). Frontale Operationen überwogen deutlich, sowohl in der Studien- (n=39) als auch in der Kontrollgruppe (n=71). Zerebelläre, temporale und parietale Operationen, sowie Operationen mit pterionalem Zugangsweg wurden in etwa gleich oft durchgeführt (Abbildungen 12 und 13).

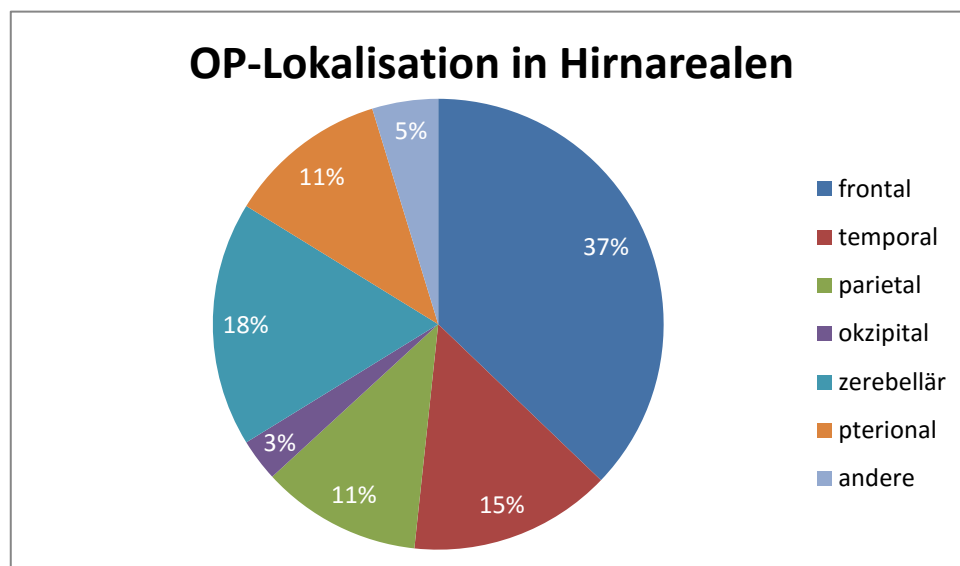


Abbildung 12: Relative Häufigkeit der Lokalisation der Operation in Bezug auf das Hirnareal im Gesamtpatientengut

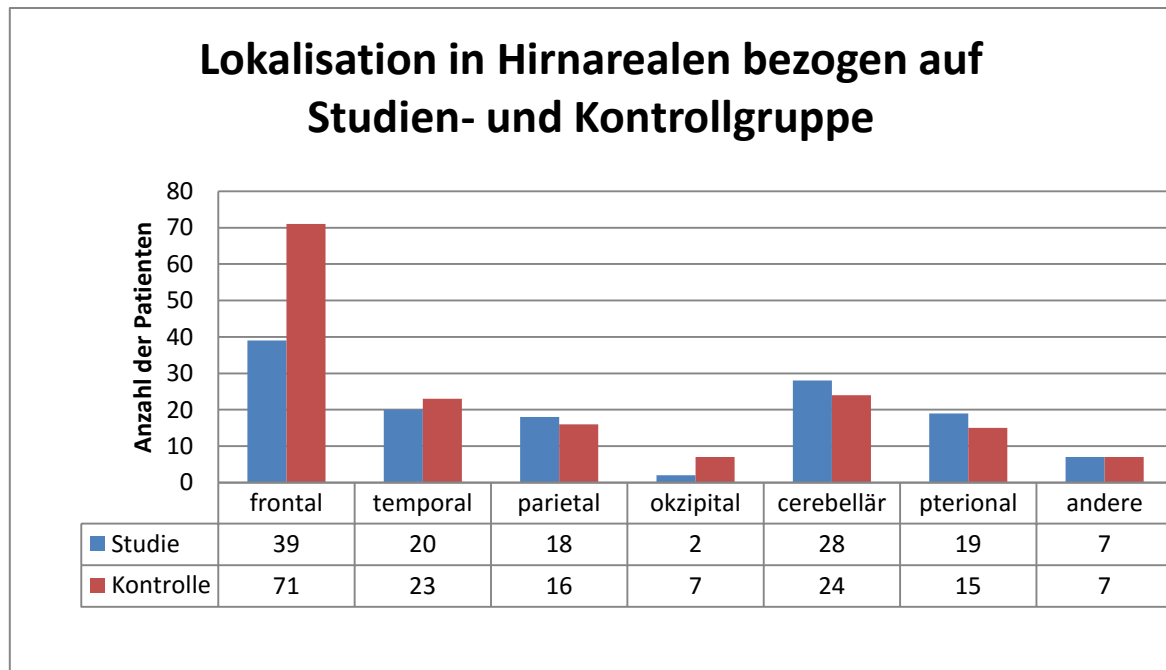


Abbildung 13: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten in Bezug auf die OP-Lokalisation in Hirnarealen in absoluten Zahlen

3.4.2 Supra- und Infratentoriell

Die Lokalisation der Kraniotomie wurde auf ihre Beziehung zum Tentorium Cerebelli untersucht und entsprechend in supra- bzw. infratentoriell unterteilt. Insgesamt 245 der 296 Kraniotomien wurden an supratentoriellen Hirnarealen, also in der mittleren und vorderen Schädelgrube, durchgeführt. Somit waren nur 17,2% der Operationen in der hinteren Schädelgrube lokalisiert. Für Studien- und Kontrollgruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich supra- und infratentorieller Lokalisation (Abbildung 14).

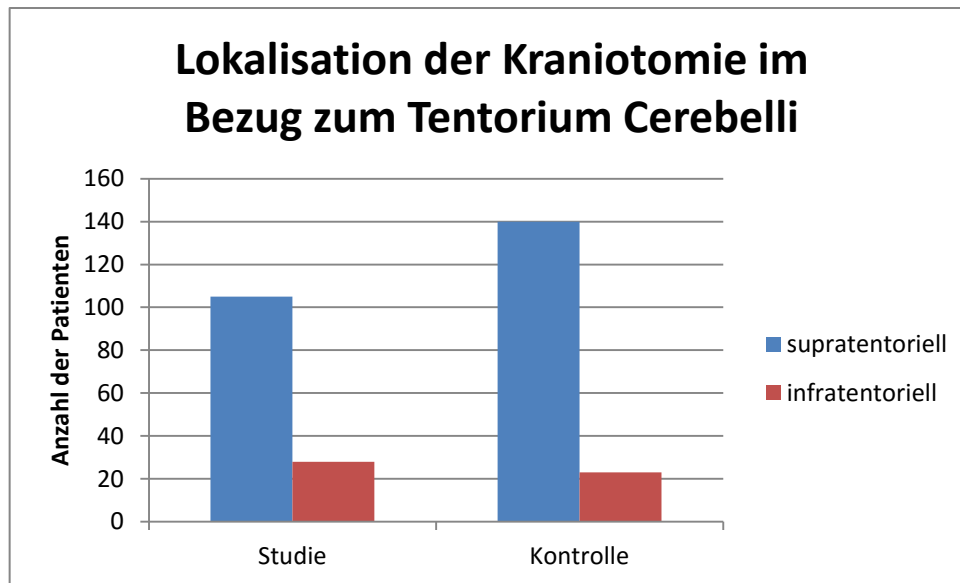


Abbildung 14: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten, die supra- bzw. infratentoriell operiert wurden, in absoluten Zahlen

3.5 Präoperativer Gesundheitszustand

Bei 134 Patienten konnten keine relevanten Vorerkrankungen festgestellt werden. 37 Patienten der Studiengruppe wurden anamnestisch als gesund eingestuft, wohingegen signifikant mehr gesunde Patienten der Kontrollgruppe angehörten ($n=97$, $p<0,001$).

Insgesamt 162 Patienten litten präoperativ unter einer internistischen Vorerkrankung. Damit waren 72,2% ($n=96$) der Studienpatienten und 40,5% ($n=66$) der Kontrollgruppenpatienten vorerkrankt (Abbildung 15).

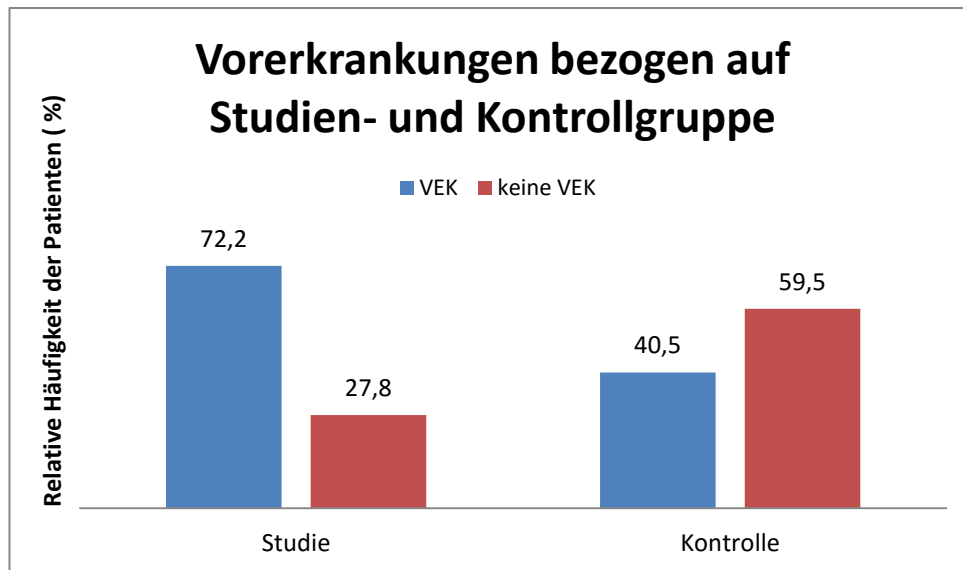


Abbildung 15: Relative Häufigkeit der Verteilung von VEK bzw. keine VEK bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe

Die häufigsten Vorerkrankungen der Studiengruppe waren arterielle Hypertonie (n=69; 51,9%), Herzerkrankungen (n=38; 28,6%) und Diabetes/Hypercholesterinämie (n=19; 14,4%). Insgesamt 36,8% (n=109) aller Patienten aus Studien- und Kontrollgruppe hatten arterielle Hypertonie. In der Studiengruppe waren es 51,9%, während nur 24,5% der Kontrollgruppenpatienten unter arterieller Hypertonie litten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied ergab sich auch zwischen kardial erkrankten Studien- (n=38) und Kontrollgruppenpatienten (n=22, $p = 0,001$). Insgesamt litten 20,3% (n=60) des Gesamtkollektivs unter Herzerkrankungen. Unter Diabetes/Hypercholesterinämie litten 11,1% aller Patienten. 19 Diabetiker gehörten der Studiengruppe, 14 der Kontrollgruppe an. Gerinnungsstörungen traten bei einem Anteil von 8,1% des Patientenguts auf, wovon 12 Patienten der Kontroll- und 12 der Studiengruppe angehören. Einzig bei Lungenerkrankungen überwog der Anteil der Patienten der Kontrollgruppe mit 14 von 23 Fällen, jedoch nicht signifikant ($p = 0,560$) (Abbildung 16).

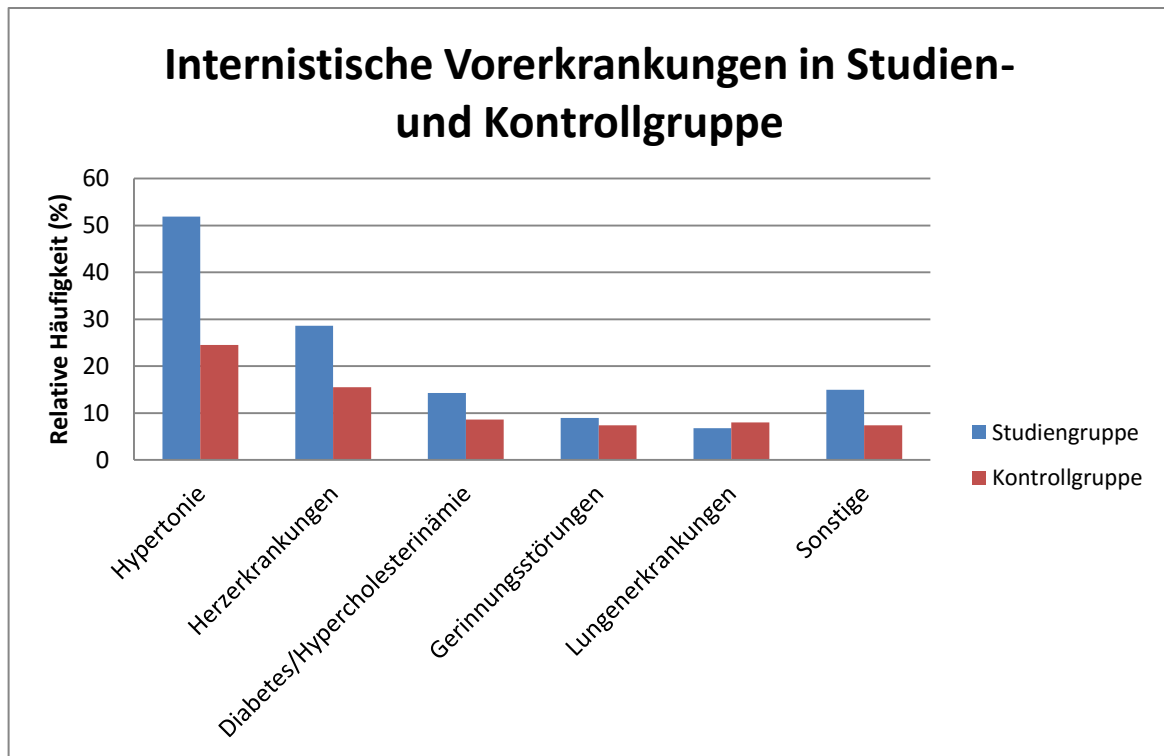


Abbildung 16: Relative Häufigkeit der internistischen VEK Kategorien (Einteilung nach Tabelle 3 im Material und Methodenteil) bezogen auf Studien-und Kontrollgruppe

Insgesamt hatten 28% der Patienten präoperativ eine einzige internistische VEK. Bei 16,6% der Patienten lagen zwei, bei 7,4% drei unterschiedliche Komorbiditäten vor. An vier, fünf oder sechs VEK litten insgesamt nur 2,6% der Patienten (Abbildung 17).

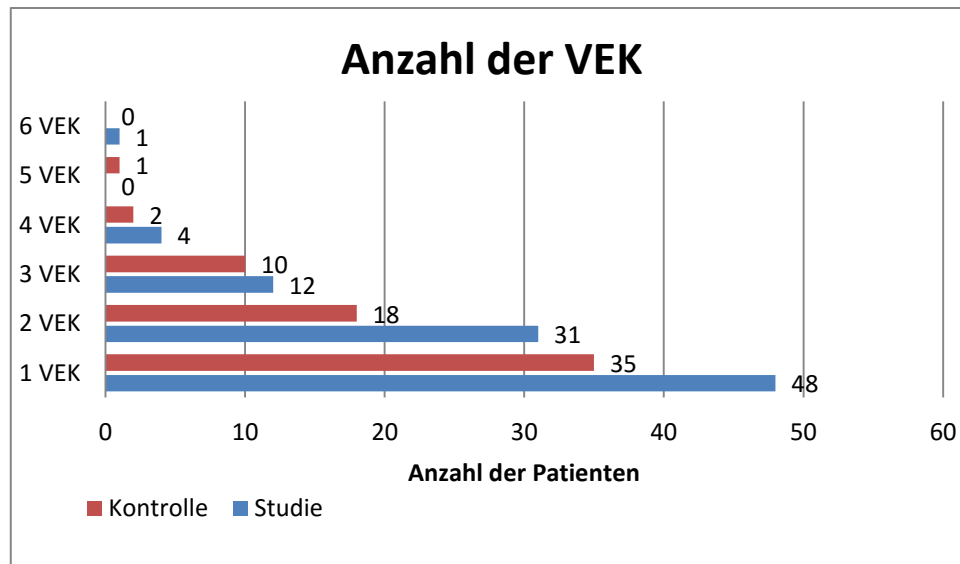


Abbildung 17: Anzahl der VEK bezogen auf Studien-und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen

3.6 Chirurgische Therapie

3.6.1 Operationslagerung

78,2% der Studienpatienten wurde auf dem Rücken gelagert, 21,1% auf dem Bauch und lediglich ein Patient (0,8%) wurde seitlich gelagert. Die Kontrollgruppenpatienten wurden ähnlich gelagert: 84,0% auf dem Rücken, 15,3% auf dem Bauch und ebenfalls ein Patient (0,6%) seitlich. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

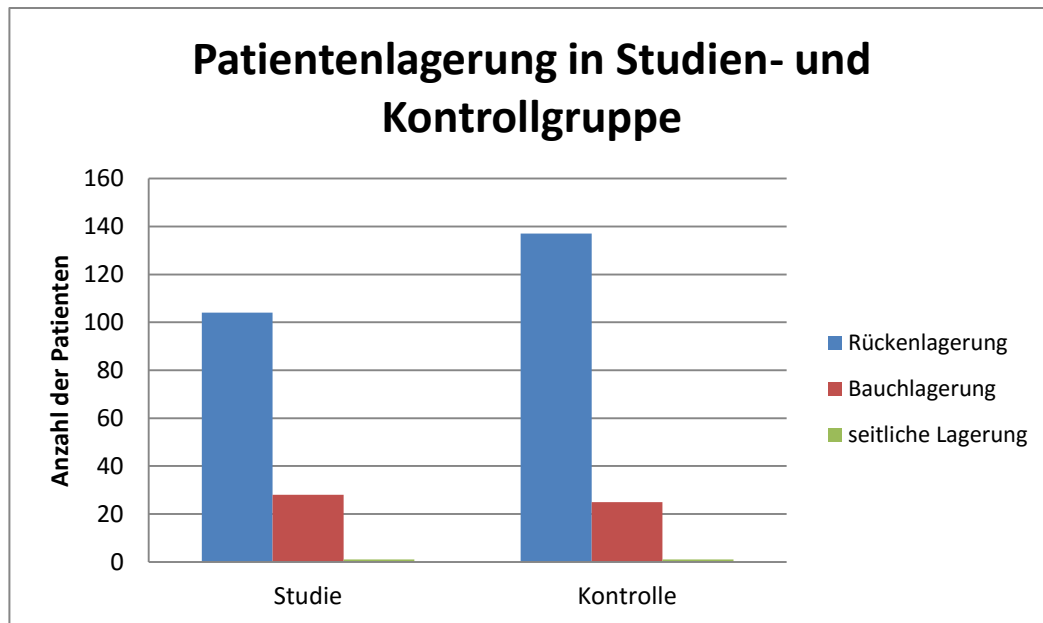


Abbildung 18: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten bezogen auf die Lagerungsart in absoluten Zahlen

3.6.2 Operationsdauer

Die Dauer der Operation variierte zwischen 39 Minuten im Falle einer Zystenentlastung in der Kontrollgruppe und 607 Minuten, die benötigt wurden, um ein Akustikusneurinom in der Studiengruppe zu resezieren.

Der Median der Operationsdauer lag insgesamt bei 189,5 Minuten. Operationen dauerten in der Studiengruppe zwischen 72 und 607 Minuten, in der Kontrollgruppe zwischen 39 und 599 Minuten. Der Median der Studiengruppe (210 Minuten) unterschied sich damit signifikant vom Median der Kontrollgruppe (172 Minuten, $p < 0,001$, Abbildung 19).

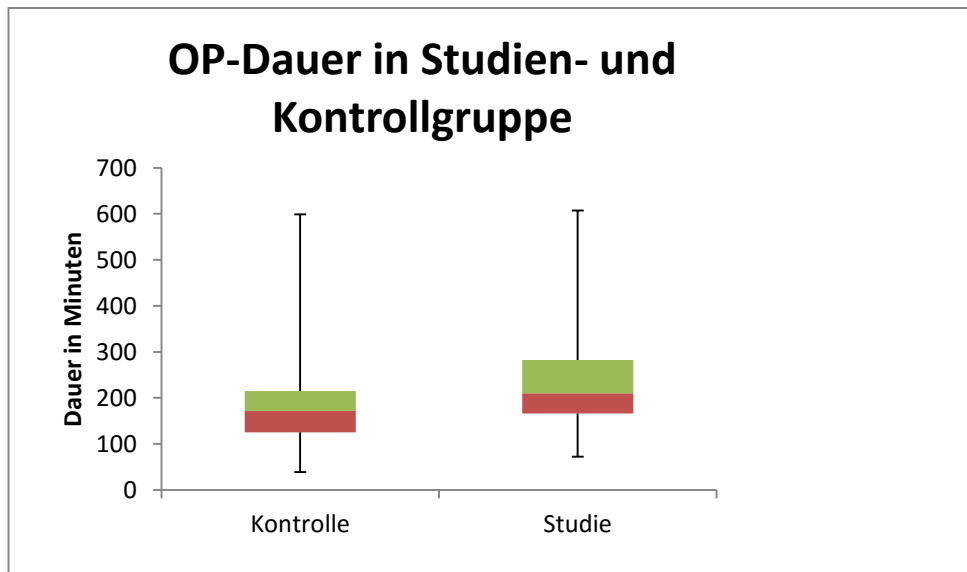


Abbildung 19: Vergleich der Mittelwerte der Operationsdauer in Minuten bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe

Um statistisch korrekte und klinisch relevante Zusammenhänge zu untersuchen, wurde die Operationsdauer in Gruppen von jeweils 30 Minuten zusammengefasst und für Studien- und Kontrollgruppe verglichen (Abbildung 20).

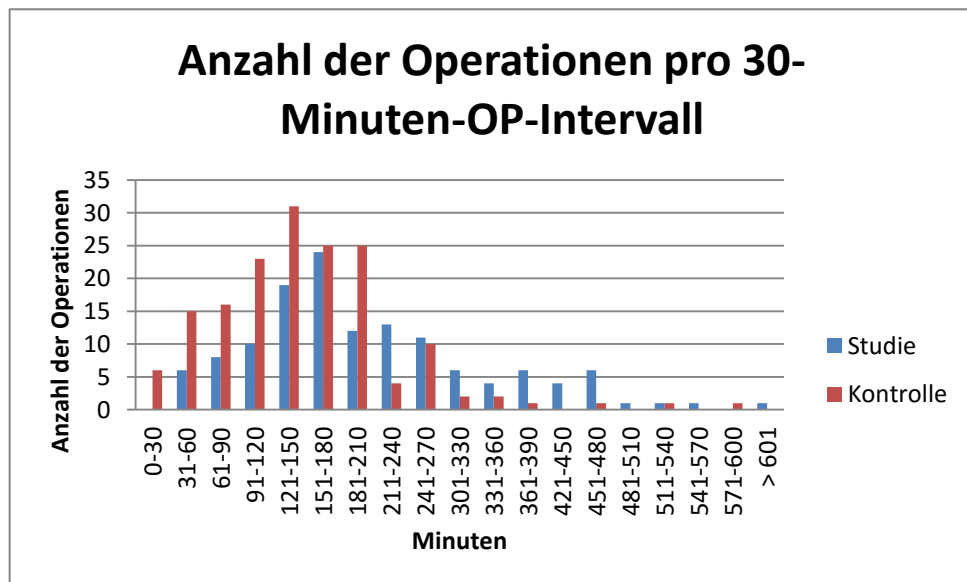


Abbildung 20: Absolute Anzahl der Operationen pro 30-Minuten-Operationsdauerintervall bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe

3.6.3 Narkoseart

Zur Sedierung des Patienten wurde häufig eine Mischung aus volatiler und intravenöser Anästhesie (TIVA) gegeben (n=238). Reine intravenöse Gabe erfolgte nur in 25 Fällen, jedoch signifikant häufiger bei Patienten der Kontrollgruppe (p=0,008) (Abbildungen 21 und 22). In 33 der 296 Fälle war die Art der Narkose jedoch nicht im Anästhesieprotokoll vermerkt.

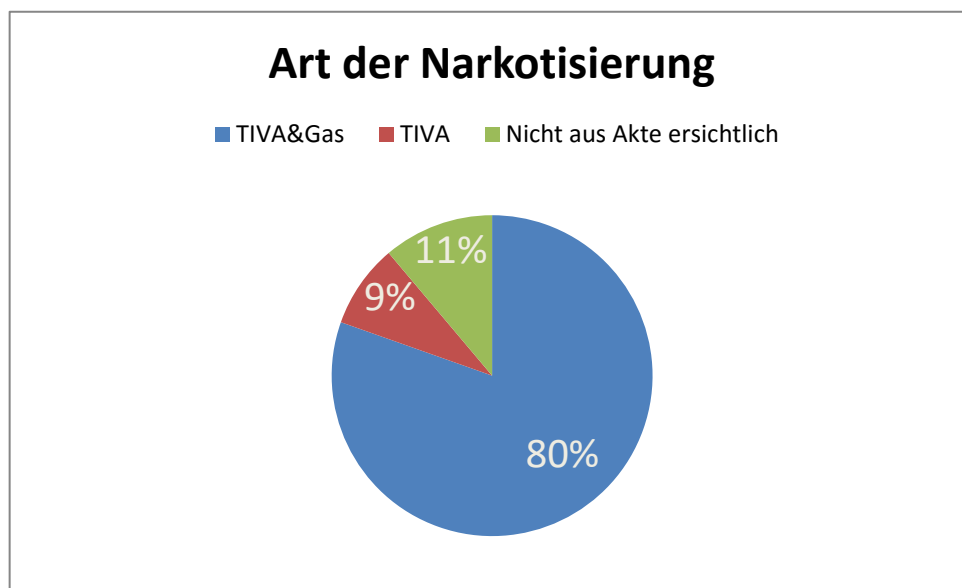


Abbildung 21: Relative Häufigkeit der Narkosearten im Gesamtpatientengut

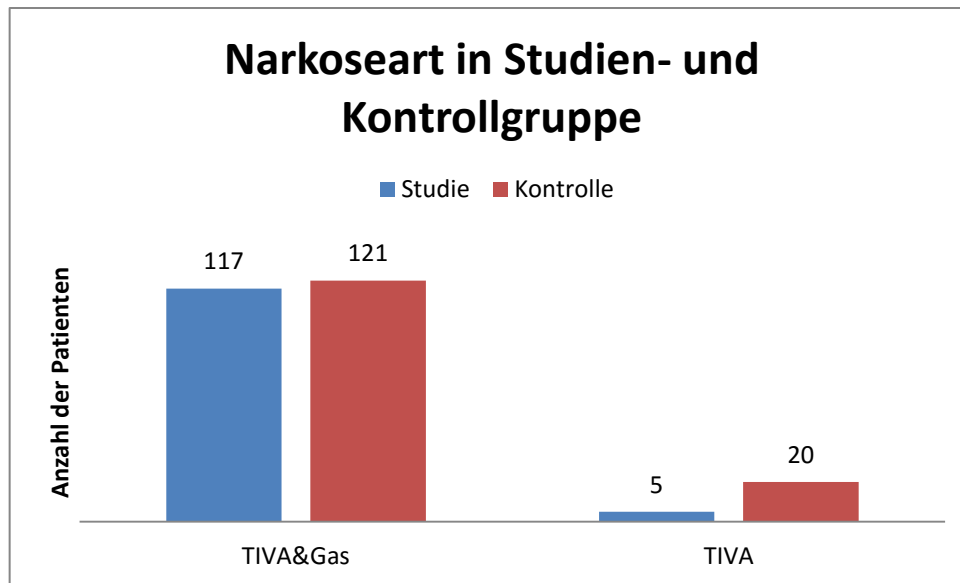


Abbildung 22: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten bezogen auf die Narkoseart in absoluten Zahlen

3.6.4 Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust konnte nur in 136 von 296 Fällen ermittelt werden. In 57 Anästhesieprotokollen der Studiengruppe und 103 Protokollen der Kontrollgruppe wurden keine Angaben zum Blutverlust vermerkt. Der Blutverlust lag zwischen 50 und 2000 ml, durchschnittlich betrug er $337 \text{ ml} \pm 277 \text{ ml}$ (Median: 275 ml).

Es wurden drei Gruppen mit unterschiedlich starken Blutverlusten gebildet (Tabelle 7). Betrachtet man den Blutverlust in Abhängigkeit von Studien- und Kontrollgruppe, so fällt auf, dass Blutverluste von weniger als 500 ml gleichmäßig auf Studien (n=51)- und Kontrollgruppenpatienten (n=52) verteilt sind. Größere Blutverluste zwischen 500 und 1000 ml variieren hingegen stärker zwischen Studien- (n=20), und Kontrollgruppe (n=8). Alle 5 Patienten, die mehr als 1000 ml Blut verloren, gehörten der Studiengruppe an.

Tabelle 7: Blutverlust (BVL) in Studien- und Kontrollgruppe

	< 500 ml BVL	≥ 500 ml BVL	≥ 1000 ml BVL
Studie	51	20	5
Kontrolle	52	8	0

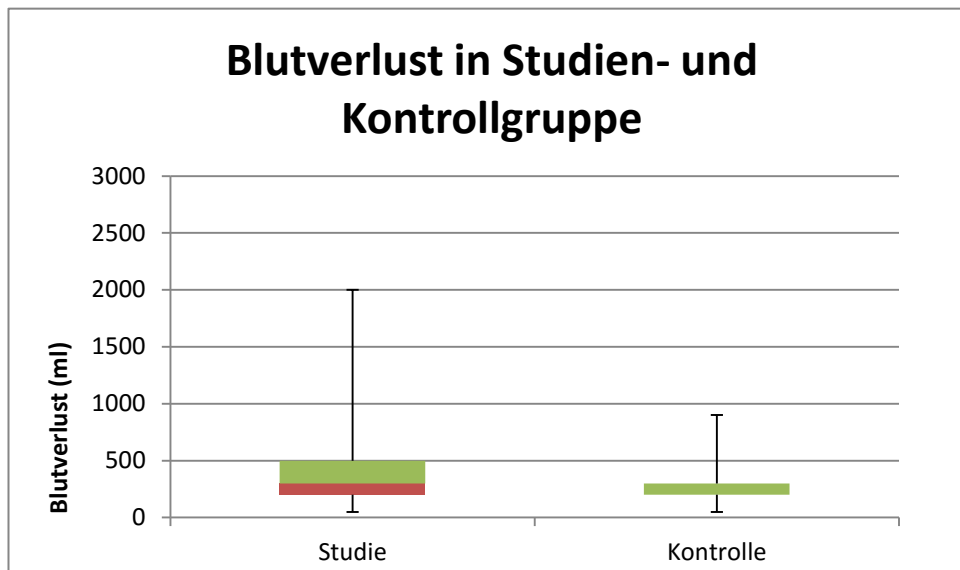


Abbildung 23: Vergleich der Mittelwerte des Blutverlusts für Studien- und Kontrollgruppe

3.6.5 Narkosezwischenfälle

Insgesamt wurden sieben Narkosezwischenfälle in den OP-Berichten vermerkt. Vier Zwischenfälle traten in der Studiengruppe auf. Jeweils ein Patient erlitt eine ST-Strecken Hebung, Asystolie und Bradykardie. Ein Patient musste bei druckwirksamem Blutverlust massentransfundiert werden. In der Kontrollgruppe wurde ebenfalls ein Fall von Asystolie, ein Diabetes insipidus und eine intraoperative Reanimation registriert.

3.7 Voroperierte Patienten

Zwischen Juni 2009 und Juni 2014 unterzogen sich 172 Patienten zum ersten Mal einer Kraniotomie. 124 Patienten hatten sich bereits mindestens einmal einem intrakraniellen Eingriff unterzogen. Signifikant mehr Patienten der Kontrollgruppe (n=82) waren bereits voroperiert als in der Studiengruppe (n=42).

Außerdem wurden mit 68,4% über zwei Drittel der Studiengruppenpatienten zum ersten Mal operiert. Damit entwickelten signifikant mehr Patienten nach der ersten Operation eine Komplikation als nach einer Folgeoperation ($p=0,001$). In der Kontrollgruppe war das Verhältnis ausgewogener. 49,7% der Patienten ließen sich zum ersten Mal operieren, 50,3% waren bereits voroperiert. Die Altersverteilung war bei voroperierten- bzw. erstmals kraniotomierten Patienten ähnlich (Abbildung 24).

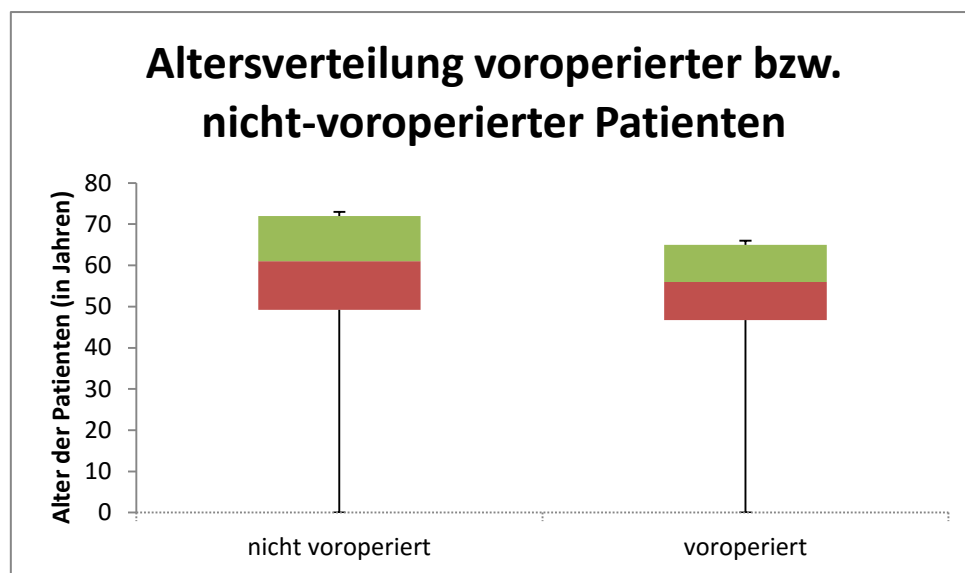


Abbildung 24: Vergleich der Mittelwerte der Altersstruktur voroperierter bzw. erstmals kraniotomierter Patienten in Jahren

3.8 Komplikationen

Die Mehrheit der Studienpatienten erlitt nur eine einzige Komplikation. Bei 8,1% wurden jedoch zwei und bei 2,4% drei Komplikationen verzeichnet. Aufgrund dieser

Mehrfachnennungen ist die Anzahl der Komplikationen nicht mit der Patientenzahl gleichzusetzen.

HWI stellte die häufigste postoperative Erkrankung dar (n=58) und trat fast doppelt so oft wie Pneumonie (n=34) oder Lungenembolie (n=26) auf. Eine Sepsis wurde in Anlehnung an die Surviving Sepsis Campaign Richtlinien bei 23 Patienten diagnostiziert. Tiefe Beinvenenthrombose konnte in 8-, ZVK-Venenthrombose in zwei Fällen identifiziert werden.

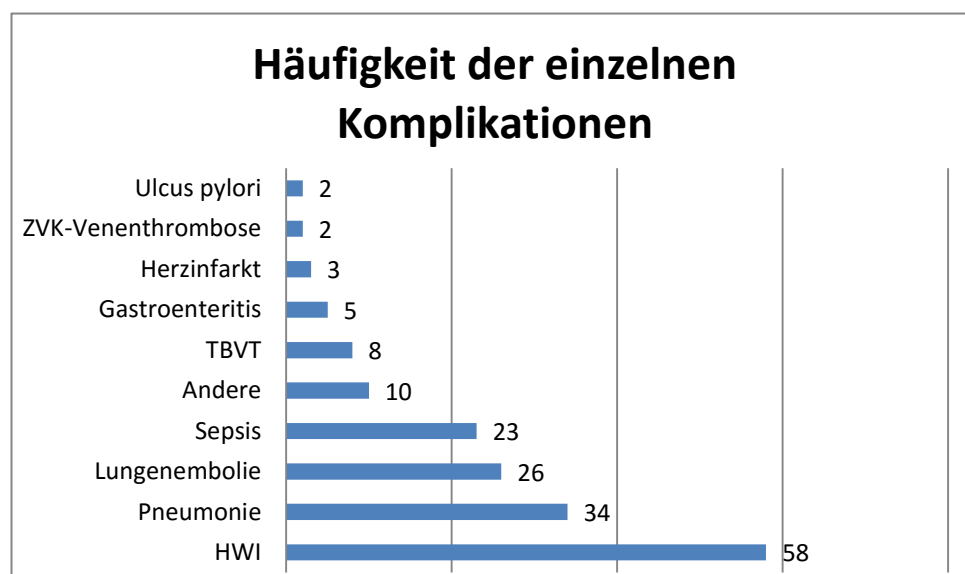


Abbildung 25: Anzahl der Studiengruppenpatienten pro Komplikation in absoluten Zahlen

Um die Relevanz internistischer Komplikationen abschätzen zu können, wurden einzelne Erkrankungen zu Komplikationskategorien zusammengefasst. Patienten, die mehr als eine Komplikation entwickelten, wurden der Kategorie der jeweils schwerwiegenderen Komplikation zugerechnet. HWI und Gastroenteritis wurden zur Kategorie der Minorinfekte zusammengefasst, Sepsis und Pneumonie zur Kategorie der Majorinfekte. Letztere wurde beim Bewerten schwerwiegender als Minorinfekte eingestuft, jedoch nicht so gravierend wie die Kategorie der Thrombembolien, zu der Lungenembolie, TBVT und ZVK-Venenthrombose gehören (Abbildung 26).

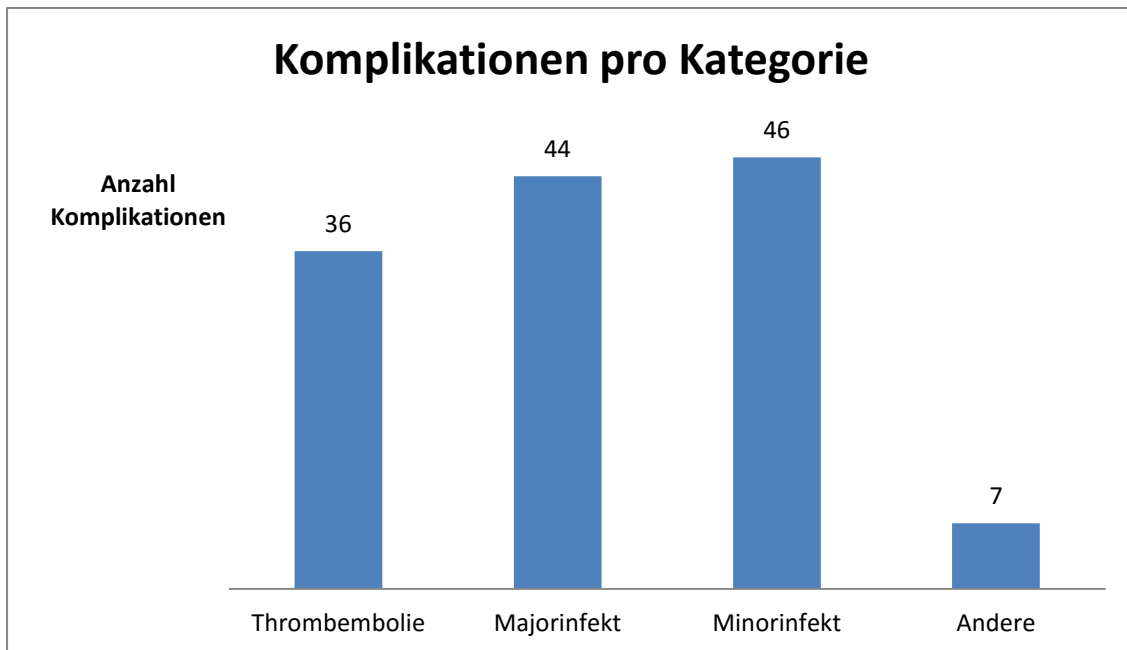


Abbildung 26: Anzahl der Komplikationen pro Komplikationskategorie in der Studiengruppe in absoluten Zahlen (Einteilung der Komplikationskategorien siehe Tabelle 4 im Material und Methodenteil)

34,6% der Patienten entwickelten eine Komplikation der Kategorie Minorinfekte, wobei 43 der 46 Patienten einen HWI hatten und nur 3 Patienten Gastroenteritis. 33,1% der Komplikationen fielen in die Kategorie Majorinfekte und 27,1% in die Kategorie Thromembolie. Lediglich 5,2% der Komplikationen waren aus der Kategorie „Andere“.

Die häufigsten Komplikationskombinationen waren Majorinfekt und Minorinfekt (n=10), 9 HWI traten mit einem Majorinfekt, 3 mit einer Thrombembolie auf. Weitere häufige Kombinationen waren Thrombembolie und Majorinfekt (n=6), sowie Thrombembolie und Minorinfekt (n=5).

Auffällig war die Geschlechtsverteilung in den Komplikationskategorien. In der Gruppe der Thrombembolien war jeweils genau die Hälfte der Patienten männlich bzw. weiblich. Anders stellte sich die Geschlechterverteilung in den Kategorien Minor- bzw. Majorinfekt dar. 65,9% der Patienten in der Majorinfektgruppe waren Männer. Die Minorinfektgruppe bestand zu 67,4% aus Frauen. Der hohe Frauenanteil erklärt sich dadurch, dass 93% der Minorinfekte HWI waren, die im weiblichen Patientengut signifikant häufiger vorkommen.

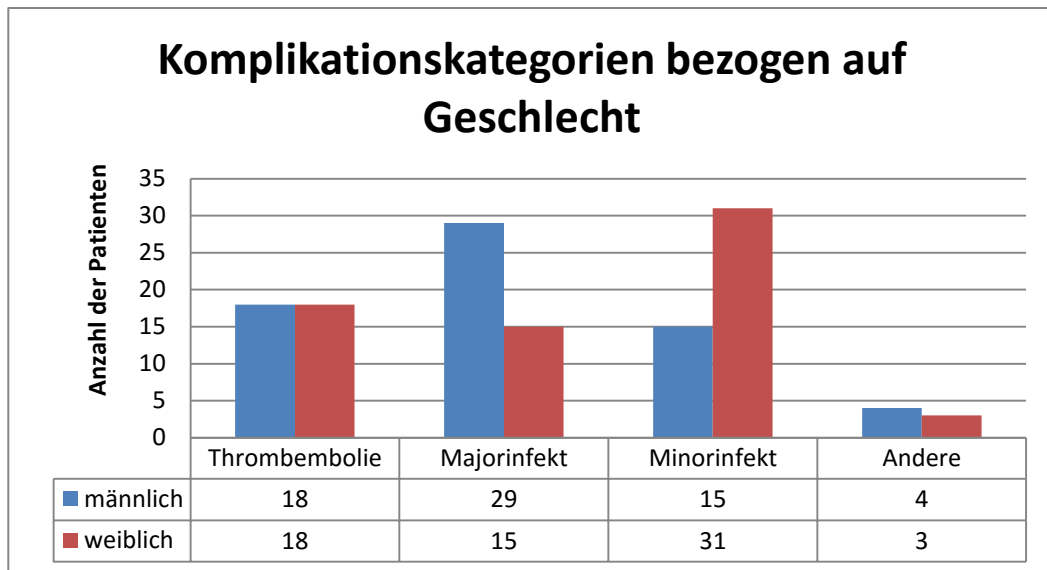


Abbildung 27: Anzahl der männlichen und weiblichen Studiengruppenpatienten in den Komplikationskategorien in absoluten Zahlen

3.9 Dauer des intensivstationären Aufenthalts

53,4% der Studiengruppenpatienten lagen postoperativ kürzer als 48 Stunden auf der Intensivstation. 15 Patienten konnten direkt auf die neurochirurgische Normalstation verlegt werden. 46,6% der Studienpatienten musste jedoch länger als 48 Stunden intensivstationär betreut werden.

Im Gegensatz dazu konnten 89% der Kontrollgruppenpatienten die Intensivstation bereits nach weniger als 48 Stunden verlassen, 25 mussten nicht intensivstationär aufgenommen werden. Nur 11% der Kontrollpatienten mussten länger als 48 Stunden bleiben. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

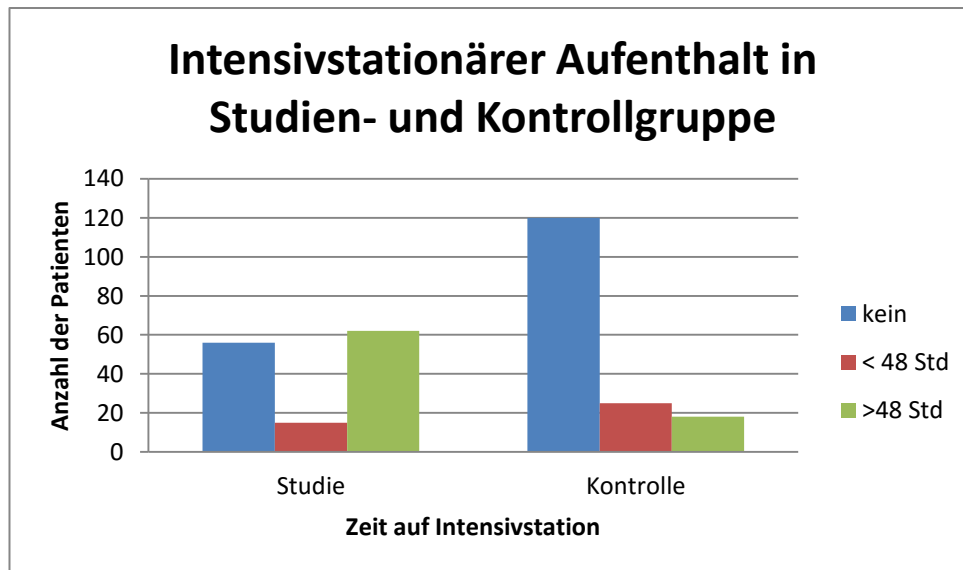


Abbildung 28: Anzahl der Patienten in Studien- und Kontrollgruppe bezogen auf die Zeit auf der Intensivstation in absoluten Zahlen

3.10 Risikofaktoranalyse

Alle beschriebenen Patientenprädiktoren wurden auf Korrelationen mit postoperativen internistischen Komplikationen in linearen Regressionsmodellen geprüft. Die signifikanten Zusammenhänge werden im Folgenden erläutert. Einige Variablen zeigten auch nach multivariabler Analyse als unabhängigen Effekt weiterhin Signifikanz.

3.10.1 Alter des Patienten

Hohes Alter der Patienten stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren dar. Es steigerte das Risiko an einer postoperativen Komplikation im Allgemeinen zu erkranken signifikant ($p < 0,001$ nach multivariabler Analyse). Auch Majorinfekte, insbesondere Pneumonie, und Minorinfekte werden mit zunehmendem Alter wahrscheinlicher. Hohes Alter zum Zeitpunkt der Operation blieb für alle genannten Komplikationen als unabhängiger Effekt in der multivariablen Analyse signifikant.

Tabelle 8: Patientenalter als Risikofaktor

	Risikofaktor Patientenalter					
	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% KI	P-Wert
Alle Komplikationen	1,05	(1,03-1,07)	<0,001	1,04	(1,02-1,07)	<0,001
Majorinfekt	1,03	(1,01-1,05)	0,012	1,03	(1,01-1,05)	0,012
Pneumonie	1,04	(1,02-1,07)	0,003	1,06	(1,03-1,10)	<0,001
Minorinfekt	1,04	(1,02-1,07)	<0,001	1,05	(1,02-1,07)	<0,001

3.10.2 Präoperativer Gesundheitszustand

Patienten, die an vorbestehenden internistischen Erkrankungen litten, hatten im Allgemeinen ein höheres Komplikationsrisiko ($p=0,004$ im multivariablen Modell). Ihr Risiko postoperativ an einer Thrombembolie, insbesondere Lungenembolie, zu erkranken zeigte sich im multivariablen Modell signifikant erhöht. Die univariable Analyse ergab signifikante Korrelationen zwischen vorerkrankten Patienten, die postoperativ Infekte wie HWI oder Gastroenteritis entwickelten ($p=0,03$), oder für länger als 48 Stunden auf der Intensivstation bleiben mussten ($p=0,016$).

Tabelle 9: VEK als Risikofaktor

	Risikofaktor Vorerkrankungen					
	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% KI	P-Wert
Alle Komplikationen	3,81	(2,33-6,13)	<0,001	2,59	(1,37-4,91)	0,004
Thrombembolie	3,96	(1,75-10,75)	0,002	3,11	(1,13-8,52)	0,028
Lungenembolie	5,11	(1,71-15,22)	0,003	6,41	(2,03-20,27)	0,002
Minorinfekt	2,11	(1,07-4,15)	0,03	-	-	-
ICU > 48 Std	1,93	(1,13-3,29)	0,016	-	-	-

3.10.3 Operationsdauer

Die Operationsdauer stellt einen weiteren wichtigen Prädiktor dar. Längere Operationszeiten erhöhen das Risiko, eine allgemeine internistische Komplikation zu entwickeln im multivariablen Modell signifikant ($p < 0,001$). Auch das erhöhte Risiko eine Thrombembolie, Lungenembolie, einen Majorinfekt oder eine Sepsis zu entwickeln, blieb ein signifikanter Effekt nach multivariabler Analyse. Ein postoperativer intensivstationärer Aufenthalt von über 48 Stunden korreliert im multivariablen Modell signifikant mit verlängerter OP-Dauer. Zudem konnte in der univariablen Analyse eine signifikante Korrelation für Pneumonie ($p = 0,025$) gezeigt werden.

Tabelle 10: Dauer der OP (in 30 Minuten Abständen) als Risikofaktor

	Risikofaktor OP-Dauer					
	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% KI	P-Wert
Alle Komplikationen	1,24	(1,34-1,35)	<0,001	1,29	(1,16-1,43)	<0,001
Thrombembolie	1,18	(1,07-1,30)	<0,001	1,16	(1,04-1,30)	0,010
Lungenembolie	1,18	(1,07-1,32)	0,001	1,23	(1,10-1,38)	<0,001
Majorinfekt	1,14	(1,04-1,25)	0,004	1,15	(1,04-1,26)	0,007
Pneumonie	1,12	(1,01-1,23)	0,025	-	-	-
Sepsis	1,17	(1,05-1,31)	0,005	1,20	(1,07-1,34)	0,002
ICU > 48 Std	1,16	(1,08-1,26)	<0,001	1,14	(1,04-1,25)	0,005

3.10.4 Voroperation

Voroperierte Patienten hatten ein signifikant geringeres Risiko, postoperativ internistische Komplikationen zu entwickeln ($p=0,001$). Insbesondere die Wahrscheinlichkeit an einer Thrombembolie ($p=0,032$), Lungenembolie ($p=0,048$), einem Majorinfekt ($p=0,016$) oder einer Pneumonie ($p=0,025$) zu erkranken, war bei voroperierten Patienten signifikant reduziert.

Um den Grund dieses Effekts zu identifizieren, wurde eine eigene Risikoanalyse durchgeführt. Es wurde geprüft, ob sich die Vermutung bestätigen lässt, dass jüngeren Patienten eine zweite Operation häufiger als älteren empfohlen wird und das geringere Alter damit die niedrigere Komplikationsinzidenz erklären könnte. Das Alter der voroperierten Patienten erwies sich jedoch nicht signifikant geringer als das Alter der Patienten, die zum ersten Mal operiert wurden ($p=0,111$).

Weiterhin wurde vermutet, dass ein Zweiteingriff generell kürzer dauert als ein Ersteingriff. Dies konnte statistisch belegt werden; die benötigte Schnitt-Naht Zeit bei voroperierten Patienten war signifikant kürzer ($p=0,001$). Die Hypertonieprävalenz war bei erstmals operierten statistisch signifikant erhöht ($p=0,034$), die Prävalenz allgemeiner VEK hingegen nicht.

3.10.5 Dauer des intensivstationären Aufenthalts

Hypertonie und die Diagnose eines Tumors der Kategorie „Andere“ erhöhten die Wahrscheinlichkeit, postoperativ signifikant länger auf der Intensivstation zu liegen (im multivariablen Modell respektive $p=0,003$ und $p=0,012$).

Tabelle 11: Risikofaktoren für einen verlängerten postoperativen Aufenthalt auf Intensivstation

	Risikofaktoren für prolongierten intensivstationären Aufenthalt					
	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
	OR	95% KI	P-Wert	OR	95% KI	P-Wert
Hypertonie	2,29	(1,36-3,88)	0,002	2,31	(1,32-4,03)	0,003
Andere Tumoren	4,63	(2,01-10,95)	<0,001	3,28	(1,30-8,24)	0,012

3.11 Komplikationsanalyse

Das allgemeine Risiko, eine internistische Komplikation zu entwickeln, stieg signifikant durch die VEK Hypertonie ($p<0,001$) und Herzerkrankungen ($p=0,002$).

Die Risikoanalyse zeigte zudem einen statistisch signifikanten Einfluss der VEK Hypertonie und Diabetes/Hypercholesterinämie auf Thrombembolien (respektive $p<0,001$ und 0,029).

Patienten mit Meningeom zeigten ein erhöhtes Risiko, eine Thrombembolie ($p=0,002$ im univariablen Modell, $p=0,028$ im multivariablen Modell), insbesondere eine Lungenembolie ($p=0,045$) zu entwickeln.

Die Wahrscheinlichkeit einen Minorinfekt zu bekommen ist bei Frauen signifikant erhöht. Dieser Effekt konnte auch im multivariablen Modell gezeigt werden ($p=0,003$).

Als Prädiktor für Pneumonie zeigte „Operation in Bauchlage“ eine Tendenz, das Risiko zu erhöhen ($p=0,068$). Die Tumorkategorie „Andere“ konnte als Risikofaktor für Pneumonie im multivariablen System gezeigt werden ($p=0,021$).

Sepsis wurde häufiger bei Patienten diagnostiziert, die an Gerinnungsstörungen erkrankt waren. Diese Korrelation konnte als unabhängiger Effekt auch im multivariablen Modell bestätigt werden ($p=0,002$). Herzerkrankungen und die Diagnose HPA/KPO erhöhten das Risiko einer Sepsis signifikant (respektive $p=0,024$ und $p=0,029$).

Tabelle 12: Komplikationsanalyse

Komplikation	Risikofaktor	Univariable Analyse			Multivariable Analyse		
		OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Alle Komplikationen	Hypertonie	3,32	(2,04-5,46)	<0,001	-	-	-
	Herzerkrankungen	2,56	(1,44-4,67)	0,002	-	-	-
Thrombembolie	Hypertonie	4,12	(2,00-8,90)	<0,001	-	-	-
	Diabetes/ Hypercholesterinämie	2,67	(1,05-6,33)	0,029	-	-	-
	Meningeom	4,23	(1,75-11,75)	0,002	3,11	(1,13-8,52)	0,028
Lungenembolie	Meningeom	2,91	(1,03-8,58)	0,045	-	-	-
Minorinfekt	Weibliches Geschlecht	2,67	(1,40-5,32)	0,004	2,87	(1,44-5,96)	0,003
Pneumonie	Bauchlagerung	2,21	(0,95-4,76)	0,068	-	-	-
	Tumor der Kategorie „Andere“	3,54	(1,24-9,80)	0,015	4,17	(1,24-13,96)	0,021
Sepsis	Gerinnungsleiden	5,00	(1,64-13,77)	0,003	6,28	(2,10-18,78)	0,001
	Herzerkrankungen	2,80	(1,11-6,75)	0,024	-	-	-
	HPA/KPO	7,93	(0,98-48,92)	0,029	-	-	-

3.12 Postoperatives Management

Abbildung 29 gibt einen Überblick über die häufigsten Medikamente und Therapieschritte, die in der neurochirurgischen Klinik in Regensburg zur akuten Bekämpfung internistischer Komplikationen verordnet wurden. Die häufigste Therapiemaßnahme war die Gabe von Antibiotika. Voll- bzw. low-dose Heparinisierung wurden vorwiegend nach VTE verordnet. In neun Fällen mussten die Patienten postoperativ reanimiert werden. Koronarstentimplantation wurde keinem Patienten verordnet.

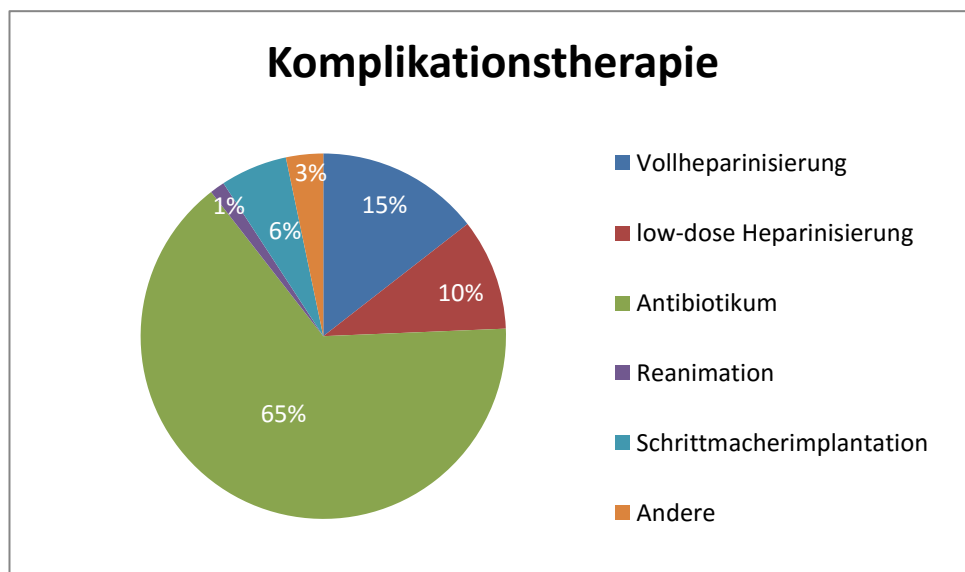


Abbildung 29: Relative Häufigkeiten der Komplikationstherapien in der Studiengruppe

3.13 Langzeitverlauf

3.13.1 Allgemeiner Zustand nach Entlassung

Die Beurteilung des Gesundheitszustands der Patienten nach Entlassung zeigte sich schwierig, da keine einheitlichen Informationen vorlagen. Insgesamt stellten sich 148 Patienten zur Nachsorge in der neurochirurgischen Poliklinik vor, davon 58 mit Komplikationen. Um einen Vergleich ihres postoperativen Gesundheitszustands zu ermöglichen, wurden die Informationen des Arztbriefs über die Entlassungsart des Patienten ausgewertet und kategorisiert.

48% der Patienten (n=142) wurden postoperativ nach Hause entlassen, 31,4% (n=93) wurden in eine AHB übermittelt. 33 Patienten wurden in eine andere Klinik, 7 in ein Pflegeheim und 10 in eine andere, hauseigene Station verlegt. 11 Patienten verstarben.

Der Vergleich des Langzeitverlaufs zwischen Studien- und Kontrollgruppe zeigte große Diskrepanzen. 106 der 163 Kontrollpatienten konnten direkt nach Hause gehen, in der Studiengruppe nur 36 von 133. In den Kategorien Verlegung in ein Pflegeheim und Tod gehörten alle Patienten außer jeweils einem der Studiengruppe an.

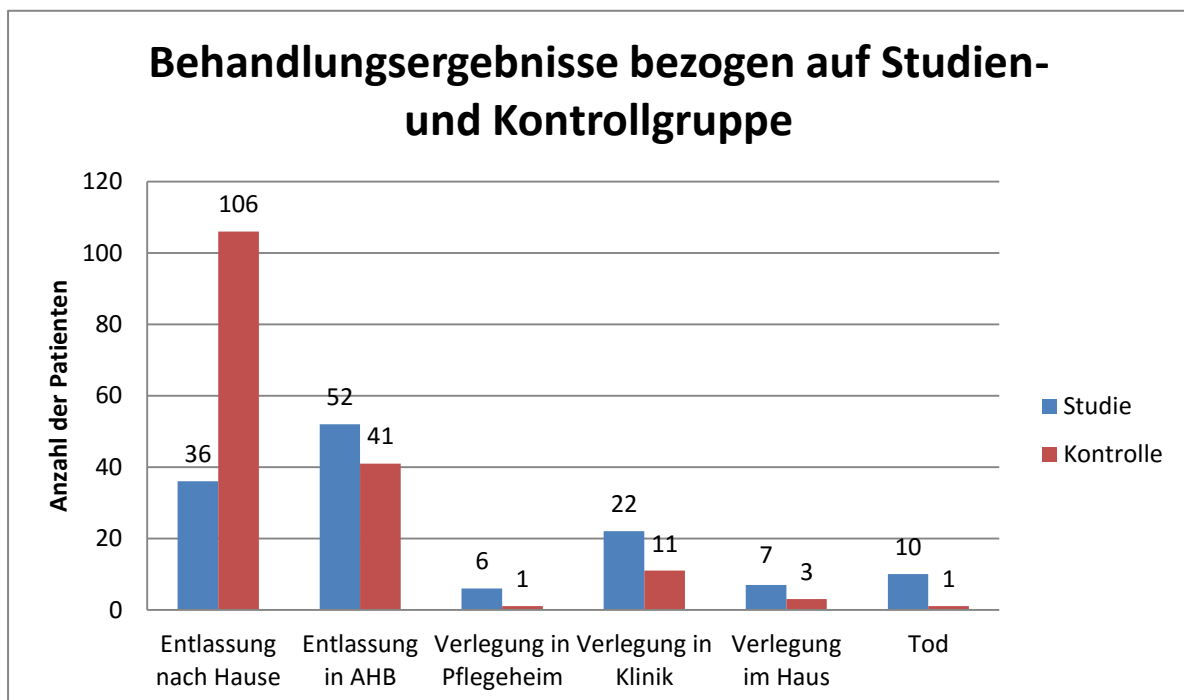


Abbildung 30: Anzahl der Behandlungsergebnisse bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen

3.13.2 Zustand nach Komplikation

Das Patientenbefinden nach durchlaufener Komplikation konnte nur unvollständig aufgenommen werden. Abbildung 31 gibt eine Orientierung, es sei jedoch darauf hingewiesen, dass dies Einschätzungen bezogen auf Informationen aus dem ärztlichen Entlassungsbrief sind. In manchen Fällen trafen mehrere Aussagen auf einen Patienten zu, manchmal konnte nichts über den Zustand der Komplikationen gefunden werden. Meist

wurde der Komplikationsverlauf nicht mehr explizit im Arztbrief erwähnt. 25% der Patienten erholten sich vollständig von ihren Komplikationen, 29% mussten weiterbehandelt werden.

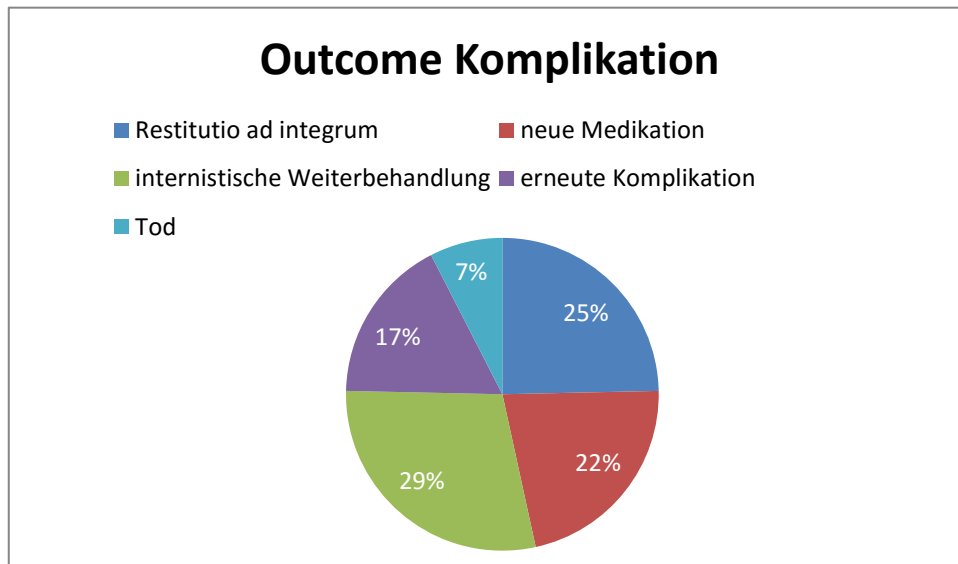


Abbildung 31: Relative Häufigkeiten der Behandlungsergebnisse in der Studiengruppe

3.13.3 Erneute Komplikation und Mortalität

25 Patienten entwickelten nach Durchlaufen der primären Komplikation mindestens eine Weitere. HWI (n=9) und Pneumonie (n=8) waren die häufigsten Gründe für eine erneute stationäre Aufnahme. Ebenso wurden fünf Lungenembolien, drei TBVTs und eine ZVK-Venenthrombose verzeichnet. Zwei Patienten erlitten eine Antrumgastritis und drei mussten wegen fieberhaftem Infekt behandelt werden.

Zehn der elf verstorbenen Patienten gehörten der Studiengruppe an und verstarben teilweise an den Folgen ihrer internistischen Komplikationen. Die einzige Kontrollgruppenpatientin starb vier Tage postoperativ an zerebralem Regulationsversagen im Alter von 51 Jahren. Damit lag die Mortalität im gesamten Patientengut bei 3,7%, in der Studiengruppe bei 7,5%.

Ein Patient verstarb einen Monat postoperativ in einer Rehabilitationsklinik an einer erneuten Pneumonie. Zwei Monate nach durchlittener Gastroenteritis starb ein Patient an den Folgen einer Sepsis mit Pneumonie und Lungenembolie. Jeweils einen Monat nach ihrer Operation und nach Verlegung auf eine andere Station verstarben zwei weitere Patienten an

Multiorganversagen. Sechs Patienten starben innerhalb von einer bis 12 Wochen an den unmittelbaren Folgen ihres Operationsverlaufs auf der neurochirurgischen Station des UKR. Keiner der verstorbenen Studiengruppenpatienten war jünger als 61 Jahre.

4 Diskussion

4.1 Literaturvergleich und Studiendesign

Bisher gibt es keine international publizierte Studie, die elektive Kraniotomiepatienten jeglichen Alters hinsichtlich internistischer Komplikationen analysiert. Aufgrund der zahlreichen Unterschiede im Studiendesign erwies sich der Literaturvergleich als diffizil und die Komplikationsraten müssen differenziert betrachtet werden. Studien am neurochirurgischen Patientengut stellen häufig die Unterschiede zu anderen Teilgebieten der Chirurgie in den Vordergrund. Viele dieser Studienkollektive beinhalten spinale sowie kraniale Eingriffe, wobei perioperative Komplikationen signifikant häufiger bei kranialen Prozeduren auftreten. Mögliche Erklärungen hierfür sind schwerwiegendere OP-Indikationen sowie eine längere postoperative Krankenhausverweildauer und damit ein längeres Beobachtungsintervall. Außerdem ergibt sich aufgrund des erhöhten intrakraniellen Blutungsrisikos ein kleinerer therapeutischer Spielraum bei der Thromboseprophylaxe [56, 57]. Die vorliegende Studie untersucht ausschließlich elektive kraniale Eingriffe. Neurochirurgische Operationen sind häufiger als in anderen Teilgebieten der Chirurgie elektiver Natur, wohingegen vergleichbare Studien häufig Notfalleingriffe beinhalten, die mit signifikant höheren Komplikationsraten verbunden sind [57]. Andererseits fließen Analysen einiger Studien mit ein, deren Operationsindikationen beispielsweise auf intrakranielle Tumoren oder Tumorentitäten wie Meningeome bzw. Glioblastome beschränkt sind. Da sich Studien aufgrund des meist fortgeschrittenen Erkrankungsalters häufig ausschließlich auf geriatrische Patienten beziehen, werden zum besseren Vergleich pädiatrische Untersuchungen herangezogen. Ferner werden Studien diskutiert, deren Kollektiv ausschließlich aus neurochirurgischen Intensivstationspatienten besteht.

Meist werden Gesamtkomplikationsraten für verschiedene Patientenkollektive angegeben, wobei häufig nicht zwischen internistischen, chirurgischen und neurologischen Defiziten unterschieden wird. Als insgesamt häufigste Komplikation der kranialen Neurochirurgie beschreiben Rolston et al die transfusionspflichtige Blutung [57]. Manninen et al ermittelten ein erhöhtes Komplikationsrisiko für über 50% des neurochirurgischen Patientenguts, jedoch zählten auch Übelkeit und jegliches neue neurologische Defizit zu den untersuchten

Komplikationen [32]. Komplikationsinzidenzen müssen daher auf das Einschließen neurologischer sowie chirurgischer Komplikationen überprüft, und speziell für internistische Komplikationen diskutiert werden.

4.2 Risikofaktoren

4.2.1 Alter der Patienten

Erhöhtes Patientenalter ist ein häufig untersuchter Prädiktor für einen komplikationsreichen postoperativen Verlauf, wobei die gegenwärtige Studienlage zu kontroversen Ergebnissen kommt. Unterschiedliche Patientenselektion erschwert die Risikoanalyse, da komplexe Operationen an älteren Patienten teilweise nicht mehr durchgeführt werden und sie dadurch von Studien ausgeschlossen sind. Die vorliegende Arbeit konnte Alter als signifikanten Risikofaktor für verschiedene postoperative Komplikationen identifizieren, und steht damit im Einklang mit verfügbarer Literatur. Sawaya et al bestätigten 1998 in einer prospektiven Studie an 327 neuroonkologischen Kraniotomiepatienten Alter über 60 Jahre als signifikanten Risikofaktor für postoperative internistische Komplikationen [58]. Im Gegensatz zu vorherigen Studien wurden in dieser Untersuchung erstmals auch Metastasen, Rezidivoperationen und infratentorielle Läsionen ausgewertet, was dem onkologischen Patientenkollektiv unserer Studie entspricht. Jedoch umfassen unsere Ergebnisse auch Daten von Patienten anderer OP-Indikationen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie untersuchten Reponen et al 418 Kraniotomiepatienten, deren OP-Indikationen alle intrakraniellen Läsionen beinhalteten, und damit unserem Patientenkollektiv entsprachen. Erhöhtes Patientenalter über 60 Jahre wurde als einer der Hauptgründe für infektiöse postoperative Komplikationen identifiziert und alle vier verzeichneten Todesfälle ereigneten sich bei Patienten älter als 65 [54]. Weitere Autoren bestätigten eine erhöhte Komplikationsinzidenz mit zunehmendem Alter [59, 32, 33]. Boviatsis et al verglichen retrospektive Meningeompatienten hinsichtlich ihres Heilungsprozesses und konnten zeigen, dass Patienten über 65 Jahre nicht nur häufiger komplizierte postoperative Verläufe entwickelten, sondern auch signifikant mehr Infektionen und TBVT erlitten, während kardiorespiratorische Komplikationen in beiden Altersgruppen gleich oft auftraten [60]. Diese Ergebnisse korrelieren teilweise mit unseren, da auch in der vorliegenden Arbeit erhöhtes Patientenalter als Risikofaktor für postoperative

Komplikationen, insbesondere Major- und Minorinfektionen, etabliert werden konnte. Ältere Patienten entwickelten in unserem Kollektiv auch signifikant mehr postoperative Pneumonien, was vermutlich an der insgesamt höheren Morbidität unseres Patientenguts im Gegensatz zu Patienten mit benignen Meningeomen lag. Andererseits kamen verschiedene Studien zu dem Ergebnis, dass erhöhtes Patientenalter kein Risikofaktor für einen komplizierteren Langzeitverlauf nach Kraniotomien ist [52, 61]. Der postoperative Zustand von Patienten nach maligner Tumorentfernung wurde in einer Studie von Seicean et al prospektiv innerhalb der ersten 30 Tage überprüft und keine erhöhte Morbidität für Patienten über 75 Jahre gefunden [62]. Indessen manifestieren sich internistische Komplikationen wie nosokomiale Infektionen teilweise erst während längerer Überwachungszeiträume und könnten damit der Analyse entgangen sein.

4.2.2 Geschlecht

Im Gegensatz zum überwiegend weiblichen allgemeinchirurgischen Patientenkollektiv, sind neurochirurgische Patienten der Studienlage zufolge etwas häufiger männlich [57]. Über den Einfluss des Geschlechts auf die Inzidenz postoperativer Komplikationen gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Beauregard et al ermittelten in ihrer retrospektiven Studie an 430 elektiven Kraniotomien ein signifikant erhöhtes internistisches Komplikationsrisiko für Männer [52]. Zur Signifikanz dieses Risikofaktors gibt es widersprüchliche Arbeiten von mehreren Autoren. So unter anderem Sawaya et al, die in ihrer prospektiven Analyse kein erhöhtes Komplikationsrisiko für ein Geschlecht identifizieren konnten [58, 32, 63]. Auch Reponen et al kamen zu dem Ergebnis, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Morbiditätsrate nahm [54]. Diese Ergebnisse spiegeln das Geschlechterverhältnis unserer Studie wider, in der 52,7% der 269 Patienten männlich waren. 67 Frauen und 66 Männer entwickelten eine postoperative Komplikation, was der Geschlechterverteilung des Gesamtpatientenkollektivs entspricht. Daher kommt auch diese Untersuchung zu dem Ergebnis, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Entstehung postoperativer Komplikationen nimmt.

4.2.3 Operationsindikation

In der vorliegenden Untersuchung bildeten tumoröse Neoplasien mit 60% die häufigste Indikationskategorie für elektive Kraniotomien, 12% der Patienten wurden aufgrund von intrakraniellen Metastasen operiert. Indessen wurden Tumoren und Metastasen in vergleichbaren Studien häufig zusammengefasst. Kraniotomien wurden im UKR zu 12% aufgrund von Rekonstruktionen und zu 8% aufgrund von vaskulären Ursachen durchgeführt. In einer Kohortenstudie an 358 elektiven Kraniotomiepatienten versuchten Rhondali et al Prädiktoren für einen komplizierten postoperativen Verlauf zu identifizieren. Die Verteilung der OP-Indikationen fiel zu 68% auf Tumoren und zu 10,5% auf vaskuläre Indikationen. Rekonstruktionen wurden in ihrer Studie nicht als eigene Indikationskategorie analysiert [63]. Eine ähnliche Verteilung der Indikationsstellung beschrieben Reponen et al mit 32,1% benignen Tumoren, 28,9% malignen und 33% vaskuläre Indikationen [54]. Vaskuläre Operationsindikationen hatten in einer Studie von Manninen et al die höchste Komplikationsinzidenz, noch vor Tumoren und anderen Indikationen [32]. In der vorliegenden Untersuchung ließen sich für Studien- bzw. Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der OP-Indikationsstellung eruieren. Keine der untersuchten Indikationen barg ein höheres Risiko postoperativer Komplikationen. Auch die Studien von Rhondali et al und Reponen et al kamen zu dem Schluss, dass die Art der OP-Indikation keinen Einfluss auf das perioperative Morbiditätsrisiko nimmt.

Die Studienlage kommt zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Einflusses der Histologie des Tumors auf das Morbiditätsrisiko. Zahlreiche Autoren fanden erhöhte Komplikationsinzidenzen für Patienten mit Gliomen. Henke et al beschrieben in einer Abfassung über Nebenwirkungen von Hirntumorthérapien ein erhöhtes Risiko internistischer Komplikationen für maligne Gliome [33], Chaichana et al für hochgradige Gliome [64] und Sawaya et al speziell für anaplastische Gliome [58]. Unsere Ergebnisse konnten hingegen kein erhöhtes Risiko für Gliomoperationen bestätigen. Beauregard et al beobachteten internistische Komplikationen am häufigsten nach Resektion von Kraniopharyngeomen [52]. Operationen an Hypophysenadenomen bzw. Kraniopharyngeomen stellten in unserer Studie einen signifikanten Prädiktor für Sepsis dar, dies könnte aufgrund der geringen Fallzahl dieser Tumorentität aber auch ein Epiphänomen sein. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass mehr Patienten, die sich einer Meningeomresektion unterzogen, der Studien- als der Kontrollgruppe angehörten und einen komplizierten postoperativen Verlauf hatten. Hoefnagel

et al konnten in ihrer retrospektiven Studie an 581 Patienten bestätigen, dass Meningeompatienten ein erhöhtes Thrombembolierisiko haben [65]. Sughrue et al identifizierten 2011 in einer prospektiven Untersuchung an 834 Patienten unter anderem Pneumonie, Lungenembolie und TBVT als häufigste internistische Komplikationen nach Meningeomresektionen [59]. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass Meningeome das Thrombembolie- bzw. Lungenembolierisiko nach Kraniotomie signifikant erhöhen, was auf die Freisetzung von gerinnungsfördernden Faktoren durch den Tumor zurückzuführen ist. Eine Erhöhung des Pneumonierisikos durch Meningeome wurde jedoch nicht beobachtet.

4.2.4 Operationslokalisation

Über den Einfluss der Lokalisation der intrakraniellen Läsion auf die postoperative Morbidität gibt es unterschiedliche Studienergebnisse. Weithin wird angenommen, dass die Morbidität und Mortalität von Ort und Umfang der Läsion abhängen [33]. Prell et al untersuchten 101 elektive Kraniotomiepatienten hinsichtlich ihres Thrombembolierisikos und beschrieben ein tendenziell geringeres VTE-Risiko nach Trepanation der okzipitoparietalen Region, dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz [42]. Verschiedene Studien konnten keine signifikante Korrelation zwischen der intrakraniellen Lokalisation der Läsion und einer postoperativen Komplikation finden [63, 59]. Patienten unseres Kollektivs wurden überwiegend frontal operiert. Es fand sich jedoch kein Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe bezogen auf die OP-Lokalisation.

In Bezug auf die Beziehung der intrakraniellen Läsion zum Tentorium Cerebelli ergeben sich unterschiedliche Studienmeinungen, da infratentorielle Operationen von manchen Autoren mit höheren Komplikationsraten assoziiert werden und durch ihre Proximität zu Arterien und Nerven der Schädelbasis ein erhöhtes Morbiditätsrisiko bergen können [52, 59]. Unser Patientenkollektiv unterzog sich in 82,8% der Fälle supratentoriellen und in 17,2% infratentoriellen Operationen. Das Morbiditätsrisiko war in beiden Gruppen gleich. Mit 88% supratentoriellen und 12% infratentoriellen Eingriffen fanden Rhondali et al ähnliche Verteilungen [63]. In einer prospektiven Studie an intraaxialen Tumoren konnte eine Tendenz zu erhöhtem Komplikationsrisiko nach infratentoriellen Operationen gezeigt werden, statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht [58], was mit den Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmt [63]. Ein erhöhtes Risiko internistischer Komplikationen bergen auch

Operationen an eloquenten Hirnarealen [33, 58]. Dieser Prädiktor wurde in unserer Studie jedoch nicht analysiert.

4.2.5 Präoperativer Gesundheitszustand

Präoperative Komorbiditäten erhöhen nachweislich das Risiko einer extrakraniellen Komplikation nach einer elektiven Hirnoperation [66]. Bekannte Prädiktoren für einen komplizierten Ausgang neurochirurgischer Operationen sind präoperativ entwickelte Sepsis bzw. Pneumonie, sowie Diabetes, COPD, Dyspnoe, Herzinsuffizienz, Hypertension und dialysepflichtige Niereninsuffizienz [57]. Nach der aktuellen Studienlage sind insbesondere Patienten mit Asthma und Diabetes mellitus [52] bzw. erhöhtem American Society of Anesthesiologists Score (ASA-Score) [54, 66] gefährdet, eine internistische Komplikation zu entwickeln. Die vorliegende Studie bestätigt diese Ergebnisse, da die Prävalenz der Vorerkrankten in der Studiengruppe ebenfalls signifikant höher als in der Kontrollgruppe ist. Es fand sich eine Korrelation zwischen präoperativem Gesundheitszustand und dem Auftreten internistischer Komplikationen. Vor allem Thrombembolien, Lungenembolie und Minorinfekte traten signifikant häufiger bei vorerkrankten Patienten auf. Auch ihr Verbleib auf der Intensivstation war häufiger länger als 48 Stunden im Vergleich zu präoperativ gesund eingestuften Patienten.

Die häufigsten Komorbiditäten neurochirurgischer Patienten in der Literatur und in unserer Studie sind Hypertonie, Herzerkrankungen und Diabetes mellitus [67, 59]. Im neurochirurgischen Fachgebiet ist Hypertension die häufigste VEK und ein erstzunehmender Risikofaktor, da sie zusammen mit Raucheranamnese signifikant häufiger auftritt als bei Patienten anderer chirurgischer Disziplinen [57, 67]. Hypertonie zeigte sich in unserer Studie als wichtiger Risikofaktor für eine erhöhte Inzidenz aller internistischen Komplikationen und speziell für Thrombembolien und Lungenembolie. Diese Erkenntnisse sind von großer Bedeutung, da in Europa schätzungsweise bis zu 44% aller Patienten von Hypertonie betroffen sind [68], und stehen in Übereinstimmung mit aktuellen Studienergebnissen. Sughrue et al konnten Hypertension als signifikanten Prädiktor für internistische Komplikationen bestätigen [59] und Hypertension erhöhte in einer retrospektiven Analyse an 4293 neuroonkologischen Patienten das Thrombembolierisiko signifikant [64]. Ein präoperativ vorhandener Hypertonus erhöhte auch signifikant das Risiko postoperativ länger

als 48 Stunden intensivmedizinisch betreut werden zu müssen. Präoperative kardiale VEK erhöhten das Risiko einer internistischen Komplikation im Allgemeinen und einer postoperativen Sepsis im Speziellen in unserer Arbeit signifikant. Auch Sughrue et al beschrieben die Einnahme von mehr als zwei Herzmedikamenten als signifikanten Prädiktor internistischer Komplikationen [59]. Die Indikationsstellung zur Operation multimorbider Patienten sollte unseren Ergebnissen zufolge bei kardial Vorerkrankten oder Patienten mit Hypertonie wegen der erhöhten Komplikationsrate gründlich geprüft werden.

4.2.6 Operationslagerung

Neurochirurgische Patienten werden vorwiegend auf dem Rücken gelagert, insbesondere während Kraniotomien [69]. Auch in der vorliegenden Studie wurden 84% der Kontrollgruppen- und 78,2% der Studiengruppenpatienten in Rückenlage operiert. Chaichana et al beschrieben Operationslagerungen ihrer neuroonkologischen Kraniotomiepatienten zu 82% in Rücken- und zu 13% in Bauchlage [64]. Die Patientenpositionierung zum Erreichen der hinteren Schädelgrube wurde von einigen Autoren mit einem höheren Komplikationsrisiko in Verbindung gebracht. So beschrieben Rhondali et al ein erhöhtes Risiko postoperativer Komplikationen für Patienten in Seitenlagerung [63]. Für die pädiatrische Neurochirurgie wurde in einer Studie an 705 Kindern, die sich einer elektiven Kraniotomie im Alter von einem bis 15 Jahren unterzogen, eine höhere Risikorate für sitzende Patientenlagerung gefunden [70]. Dies könnte z.B. auf das Risiko einer paradoxen Embolie bei persistierendem Foramen ovale zurückgeführt werden, oder auf die Verwendung eines intravenösen Zugangs über einen Zentralvenenkatheter, der ursächlich für Infektionen sowie mechanische Komplikationen wie Thrombosen sein kann. In der vorliegenden Untersuchung wurden weniger als ein Prozent der Patienten in Kontroll- und Studiengruppe auf der Seite gelagert, kein Patient wurde sitzend operiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Lagerungsarten in Bezug auf postoperative Komplikationen. Oh et al fanden ebenso keinen signifikanten Unterschied in der Patientenlagerung während Kraniotomien [71].

4.2.7 Operationsdauer

Operations- bzw. Anästhesiedauer wird in vielen Teilgebieten der Chirurgie als signifikanter Risikofaktor für postoperative internistische Komplikationen beschrieben [72, 73]. In einer prospektiven multizentrischen Studie an 299 359 Patienten konnten Procter et al nachweisen, dass das Risiko einer nosokomialen Infektion wie HWI oder Pneumonie mit jeder halben Stunde der Operationsdauer signifikant ansteigt [74]. Da neurochirurgische Eingriffe in der Regel länger als andere chirurgische Eingriffe dauern, kommt diesem Risikofaktor in der Neurochirurgie eine besondere Bedeutung zu [57]. Zahlreiche Autoren fanden einen signifikanten Einfluss der Operationsdauer elektiver Kraniotomien auf die postoperativen Komplikationsraten [63, 70]. Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen eine verlängerte Operationsdauer um durchschnittlich 42 Minuten bei Patienten mit Komplikationen. Golebiowski et al untersuchten die Bedeutung der Operationszeit in Bezug auf Komplikationsraten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage bei 1000 elektiven Kraniotomiepatienten [66]. In ihrem Kollektiv dauerten 70% der Operationen kürzer als vier Stunden und nur 7% länger als 6 Stunden, was der Verteilung in unserem Kollektiv entspricht. Operationen am UKR dauerten zu 74,3% unter vier Stunden, 17,7% dauerten 4 bis 6 Stunden und zu 8% dauerten Operationen über 6 Stunden.

Verlängerte Operationsdauer korrelierte in der Arbeit von Golebiowski et al mit mehreren internistischen Komplikationen, darunter Lungenembolie. Eine Studie von Khaldi et al an 2638 neurochirurgischen Patienten zeigte, dass TBVT-Raten linear mit der Operationsdauer anstiegen [37]. Unsere Untersuchung bestätigte die signifikante Korrelation längerer Operationen mit Thrombembolien im Allgemeinen und mit Lungenembolien, jedoch nicht mit TBVT. Dies kann an der insgesamt niedrigen TBVT-Rate in unserem Studienkollektiv liegen. Langwierige Operationen begünstigen Bakteriämien und erhöhen damit das Infektionsrisiko. Dieser Zusammenhang wurde von Golebiowski et al für extrakranielle Infektionen, insbesondere Pneumonie, Sepsis und HWI nachgewiesen [66]. Das erhöhte Risiko einer postoperativen Pneumonie nach prolongierten Operationen wurde in zahlreichen Studien an unterschiedlichen neurochirurgischen Patientenpopulationen bestätigt und steht in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie [71, 70, 66]. Zudem fanden wir signifikante Korrelationen verlängerter OP-Dauer mit Majorinfekten, Sepsis und einem intensivstationären Aufenthalt von länger als 48 Stunden. Im Gegensatz zu Ergebnissen von Golebiowski et al wurde in unserem Studienkollektiv nach länger andauernden Operationen keine erhöhte HWI-

Rate entwickelt [66]. Diese Zusammenhänge sollten bei der präoperativen Patientenberatung bzw. bei der Wahl der Operationstechnik und Geräte bedacht werden.

4.2.8 Intraoperative Komplikationen und Blutverlust

Intraoperative Zwischenfälle können Patienten für postoperative Komplikationen prädisponieren. Manninen et al identifizierten 4,4% intraoperative Komplikationen, wobei Hypertension bzw. Hypotension die häufigsten postoperativen Erkrankungen bedingten [32]. In der vorliegenden Untersuchung wurde mit sieben Narkosezwischenfällen eine Rate von 2,4% intraoperativer Komplikationen verzeichnet. Diese Angaben sind jedoch auf die Vollständigkeit der dokumentierten Anästhesieprotokolle limitiert. Es wurde insgesamt nur ein blutdruckwirksamer Blutverlust verzeichnet. Eine signifikante Korrelation mit postoperativen Komplikationen wurde auch aufgrund der geringen Fallzahlen für keinen Narkosezwischenfall gefunden.

Intraoperativer Blutverlust wird in vielen Studien als potenzieller Indikator für postoperative internistische Komplikationen herangezogen. Der durchschnittliche Blutverlust betrug in der vorliegenden Studie 275 ml, wobei der Mittelwert der Komplikationspatienten mit 391 ml weit über dem Mittelwert der Kontrollgruppenpatienten mit 268 ml lag. Rhondali et al verzeichneten statt Blutverlust Kolloidtransfusionen, 15% der Komplikationspatienten erhielten eine Transfusion von über 500 ml, während nur 4% der Patienten mit unkompliziertem Verlauf eine Transfusion über 500 ml benötigten [63]. In der Literatur wird eine erhöhte Komplikationsinzidenz für Patienten mit über 1000 ml Blutverlust beschrieben. Auch in unserer Arbeit entwickelten alle Patienten mit über 1000 ml Blutverlust eine postoperative Komplikation. Dieser Faktor konnte jedoch nicht als Prädiktor für internistische Komplikationen berechnet werden, da Angaben zu Blutverlusten nur in 46% der Anästhesieprotokolle vermerkt wurden. Auch Rhondali et al konnten keinen direkten Einfluss der Transfusionsmengen auf die Komplikationsraten bestätigen, da nur 5% der Patienten Transfusionen über 500 ml bekamen. Erhöhter intraoperativer Blutverlust begünstigte in einer Untersuchung von Oh et al jedoch signifikant mehr postoperative Pneumonien [71].

4.2.9 Voroperierte Patienten

Das postoperative Komplikationsrisiko nach mehrfacher Operation wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Patienten, die sich zum wiederholten Mal operieren ließen, hatten in unserer Studie ein signifikant geringeres Komplikationsrisiko als erstmalig operierte Patienten. Chang et al beschrieben hingegen eine erhöhte Gesamtkomplikationsrate in einer prospektiven Studie, die perioperative Komplikationsraten für 788 Patienten mit malignem Gliom verglich, die zum ersten bzw. zweiten Mal operiert wurden. Die Inzidenzen internistischer Komplikationen waren in der Gruppe der voroperierten Patienten ebenfalls etwas erhöht [75]. Sawaya et al untersuchten diesen Prädiktor an 112 ihrer 400 Patientenfälle, die sich einer erneuten Operation unterzogen, sowie an 38 Patienten, die sich drei oder mehr Operationen unterzogen. Jedoch konnte sie keinen Einfluss der Anzahl vorheriger Operationen auf die Inzidenz internistischer Komplikationen nach Kraniotomien für intraaxiale Neoplasmen finden [58]. Auch die Studie von Oh et al fand keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen vorheriger Kraniotomie und Komplikationsinzidenz [71]. Unsere Analyse der Prädiktoren zeigte, dass Zweiteingriffe eine signifikant geringere Operationsdauer im Vergleich zu erstmaligen Operationen hatten. Das im Vorfeld vermutete geringe Alter voroperierter Patienten erreichte in unserer Studie keine Signifikanz. Chang et al konnten in ihrem Kollektiv hingegen zeigen, dass das Alter in der Gruppe der Voroperierten signifikant geringer war [75]. In Bezug auf präoperativ bestehende Komorbiditäten konnten wir demonstrieren, dass Voroperierte signifikant weniger Hypertonus hatten. Dies zeigt, dass vor allem Patienten in guter körperlicher Verfassung eine Folgeoperation zugemutet wurde. Ammirati et al konnten zudem zeigen, dass eine Reoperation eines malignen Glioms bei 45% der Patienten zu einem verbesserten Karnofsky-Index und damit zu einem besseren physischen Zustand führte [76].

Patienten, die mindestens einmal zuvor operiert wurden, entwickelten in unserer Untersuchung signifikant weniger internistische Komplikationen, insbesondere Thrombembolien, Lungenembolien, Majorinfekte und Pneumonien. Chang et al fanden nach wiederholter Operation eine erhöhte Gesamtkomplikationsrate bei ähnlicher internistischer Komplikationsrate. Sie verzeichneten signifikant mehr systemische Infektionen und erhöhte TBVT- und Lungenembolieraten [75]. Diese Diskrepanz kann auf die unterschiedlichen Operationsindikationen für Zweiteingriffe zurückgeführt werden. In unserer Untersuchung

wurden häufig kurative Eingriffe wie Schädeldachplastiken durchgeführt, während die Zweitoperation eines malignen Glioms einen palliativen Eingriff darstellt.

4.3 Komplikationen und Dauer des intensivstationären Aufenthalts

Einer Übersichtsarbeit an Gliom- bzw. Metastasenpatienten zufolge liegt die Inzidenz postoperativer internistischer Komplikationen nach Kraniotomien bei 5-12% [33]. Reponen et al beschrieben eine internistische Komplikationsrate von 6,7% für ihr Kollektiv aus elektiven Kraniotomiepatienten [54]. Auch Sawaya et al fanden eine Inzidenz von 7,8% internistischer Komplikationen nach intraaxialer Tumorentfernung [58]. Die Gesamtmorbiditätsrate lag in unserem Patientenkollektiv bei 7,4% und entspricht damit den Ergebnissen der Literatur. Im Folgenden werden aus der Analyse des eigenen Patientenkollektivs die Inzidenzen und Risikofaktoren internistischer Komplikationen im Kontext der aktuellen Studienlage diskutiert.

4.3.1 Thrombembolien

Es wird angenommen, dass Thrombembolien sowohl einer der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität bei neurochirurgischen Patienten sind, als auch die wichtigste vermeidbare Todesursache [37, 77, 42]. Neurochirurgische Patienten, insbesondere neuroonkologische, haben im Vergleich zu anderen chirurgischen Patienten ein erhöhtes VTE Risiko, zudem haben Thrombembolien den größten Einfluss auf den postoperativen Langzeitverlauf [64, 38, 78, 39].

Thromboseinzidenzen divergieren im Literaturvergleich deutlich, da jedes Zentrum andere Verfahren zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe verwendet [39, 33]. Trinh et al beschrieben in einer retrospektiven Kohortenstudie eine Rate von 2,4% thrombotischer Erkrankungen nach Kraniotomien für supratentorielle Hirntumore [79]. In einer Studie zur Identifikation von Risikofaktoren für Thrombembolie analysierten Kimmel et al 4844 Kraniotomiepatienten der American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project Datenbank und fanden eine VTE Rate von 3,5%, darunter 2,6% TBVT

und 1,4% Lungenembolien [38]. Hoefnagel et al beschrieben in einer retrospektiven Studie an 581 Meningeomresektionen eine etwas höhere VTE Rate von 7,2%. 3,5% der Patienten entwickelten TBVT, 4,6% eine Lungenembolie [65]. Rolston et al fanden für ihr neurochirurgisches Patientengut eine Inzidenz von 1,7% thrombembolischer Komplikationen. Allerdings wurden in dieser Studie auch spinale Eingriffe analysiert, die nachweislich ein geringeres VTE-Risiko als kraniale Prozeduren haben [56]. Mit einer Thromboseinzidenz von 2,0% aller elektiven Kraniotomiepatienten liegt die neurochirurgische Klinik des UKR im unteren Bereich der publizierten Inzidenzen. Insgesamt machten Thrombembolien mit 27,1% fast ein Drittel aller Komplikationen unseres Patientenkollektivs aus. In einer Studie an Meningeompatienten machten TBVT und Lungenembolie hingegen nur 11% aller internistischen Komplikationen aus, was an der im Vergleich mit unseren Ergebnissen höheren Inzidenz von Erkrankungen wie Niereninsuffizienz oder Arrhythmien liegen könnte [59].

Die Inzidenzen tiefer Beinvenenthrombosen sind besonderen Schwankungen durch verschiedene Diagnosemöglichkeiten unterworfen [77, 80, 38, 37]. Rolston et al beschrieben eine TBVT Inzidenz von 1,3% für neurochirurgische Patienten [56]. Prell et al beschrieben eine Rate von 7,5% symptomatischer TBVT nach Kraniotomie [42]. Neuroonkologische Patienten, insbesondere Gliom- bzw. Meningeompatienten haben mit 28-43% das höchste TBVT Risiko aller neurochirurgischen Patienten und die Inzidenz symptomatischer bzw. asymptomatischer TBVT wird im neurochirurgischen Patientengut mit bis zu 25% angegeben [77, 66]. Bemerkenswert war, dass in der vorliegenden Untersuchung nur 9 Patienten mit TBVT, hingegen 25 Patienten mit Lungenembolie identifiziert wurden. Die Inzidenz war mit 0,4% folglich weitaus geringer als in vergleichbarer Literatur. Dies kann verschiedene Ursachen haben. Sehr wahrscheinlich wurden viele asymptomatische TBVT nicht diagnostiziert, wie es bei bis zu 50% der TBVT nach Kraniotomien der Fall ist [42]. Ebenso kann bei einer Lungenembolie eine verursachende TBVT nicht immer als Ursache diagnostiziert oder ausgeschlossen werden. Die niedrige Rate kann jedoch auch Ausdruck einer effektiven medikamentösen oder mechanischen Thromboseprophylaxe in unserem Zentrum sein.

Lungenembolien sind die gravierendste Spätkomplikation einer TBVT und werden bei durchschnittlich 0,4% der Patienten gefunden [80, 37]. Während die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung gering ist, steigt sie für neurochirurgische Patienten auf 1,5-5% [37,

81, 77]. Klinische Studien an Patienten mit Hirntumoren demonstrierten eine stark erhöhte Lungenembolierate von bis zu 8,4%, in einer Studie verdreifachte sich das Risiko für neuroonkologische Patienten [39]. In unserem Kollektiv lag die Inzidenz der Lungenembolien bei 1,4%, was den Angaben aus der Literatur entsprach.

Das Patientenalter nahm in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf die Thromboseinzidenz. Auch Prell et al konnten in ihrer prospektiven Studie zur Thrombosedagnostik mittels D-Dimeren an elektiven Kraniotomiepatienten keinen Zusammenhang bestätigen [42]. Kimmel et al zeigten unterdessen in mehreren Studien mit Daten aus der American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project Datenbank, dass Patienten über 60 Jahre ein signifikant höheres Risiko einer VTE hatten [39, 38]. Eine retrospektive Untersuchung von Chaichana et al analysierte Thrombosen bei 4293 Hirntumorpatienten zwischen 1998 und 2008. Nach logistischer Regressionsberechnung konnten sie erhöhtes Patientenalter als Risikofaktor identifizieren. Sie konstatierten, dass Patienten über 65 Jahren sogar einem doppelt so hohen Thromboserisiko ausgesetzt waren [64]. Allerdings wurden in ihrer Studie alle Patienten unter 18 ausgeschlossen im Gegensatz zum Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung, das alle Altersklassen beinhaltet. Eine signifikante Korrelation der VTE Inzidenz mit dem Patientenalter wird von einer Übersichtsstudie aus dem Jahr 2000 unterstützt, die Thromboseinzidenzen und mögliche Risikofaktoren vergleichend analysierte. Auch hier galt Patientenalter über 60 Jahre als Thromboseprädiktor [78].

In der vorliegenden Studie wurden VEK als Risikofaktor für postoperative Thrombembolien identifiziert. Insbesondere Hypertonie und Diabetes mellitus/Hypercholesterinämie erhöhten das Risiko signifikant. Hypertension wurde als Risikofaktor für VTE auch von Chaichana et al beschrieben, allerdings erhöhten Herzerkrankungen das Risiko in ihrer Untersuchung nicht signifikant [64]. Kimmel et al beschrieben ein erhöhtes VTE Risiko für neuroonkologische Patienten mit präoperativen Komorbiditäten [39].

Tumoröse Neoplasien erhöhten nachweislich das Risiko eine VTE zu erleiden [39], insbesondere maligne Tumoren und Tumoren des ZNS [38, 56]. Ein malignes Gliom erhöht mehreren Autoren zufolge das Thromboserisiko, was durch die Induktion einer Hyperkoagulation durch den Tumor erklärt werden kann [64, 33, 78]. Unsere Studie konnte für Gliome kein erhöhtes Risiko bestätigen. Allerdings fanden wir eine signifikante Korrelation von VTE mit Meningeomen. Hoefnagel et al untersuchten Thromboseraten bei Meningeompatienten und stellten fest, dass der Tumorgrad keine Korrelation mit dem VTE

Risiko zeigte [65]. Die Analyse der gegenwärtigen Studienlage zeigte, dass eine Operationsdauer von mehr als vier Stunden das Risiko einer Thrombose in fast allen Studien erhöhte. Auch unsere Daten bestätigten diesen Zusammenhang [39, 78, 38].

Die ermittelten Risikofaktoren für Lungenembolie stimmten alle mit den Risikofaktoren für VTE überein und werden daher nicht gesondert diskutiert. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde keine spezielle Risikoanalyse für TBVT durchgeführt. Prädiktoren wie verlängerte Operationsdauer, maligne Tumoren und erhöhtes Alter, die in anderen neurochirurgischen Studien ermittelten wurden, decken sich mit den Ergebnissen unserer Thrombembolierisikoanalyse [81, 77].

Verschiedene Studien assoziierten erhöhtes Thromboserisiko nicht nur mit prä- bzw. intraoperativen Risikofaktoren, sondern auch mit postoperativen Komplikationen. Kimmel et al beschrieben eine Häufung von Pneumonie, HWI, Sepsis und septischem Schock simultan zum Auftreten von VTE, vor allem am Ende der zweiten postoperativen Woche [39]. Daraus folgerten sie einerseits, ein komplizierter postoperativer Verlauf könne als Surrogatmarker für kränkere Patienten gelten, andererseits weist eine Korrelation von VTE mit infektiösen postoperativen Komplikationen wie Sepsis und HWI auf die inflammatorische Komponente von VTE hin. Auch Rolston et al verdeutlichten einen Zusammenhang zwischen Sepsis und VTE [56]. Die Analyse möglicher Risikofaktoren beschränkte sich in der vorliegenden Untersuchung auf prä- und intraoperative Prädiktoren, daher konnte keine Aussage über die gegenseitige Bedingung postoperativer internistischer Komplikationen nach Kraniotomien getroffen werden.

4.3.2 Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektionen wie Pneumonie, Harnwegsinfekte oder septische Komplikationen sind ein verbreitetes Problem auf neurochirurgischen Stationen. Eine kürzlich veröffentlichte Studie aus Polen fand eine Inzidenz von 3,9% nosokomialer Infektionen auf einer neurochirurgischen Intensivstation [82], während in einer Übersichtsstudie bis zu 5% der neuroonkologischen Patienten nosokomiale Infektionen entwickelten [33]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Bezeichnung Majorinfekt für Komplikationen mit schwerwiegenden Verläufen wie Pneumonie und Sepsis gewählt. Majorinfekte traten mit einer Inzidenz von 2,4% auf, davon entfielen 59,6% auf Pneumonien und 40,4% auf Sepsen.

Sawaya et al klassifizierten internistische Komplikationen nach Kraniotomien nicht nach Art der Erkrankung, sondern nach deren Schweregrad als Minor- und Majorinfekte. Pneumonien wurden zum Beispiel je nach Ausprägung entweder als Minor- oder als Majorinfekt eingestuft. Durch diese Klassifizierung ermittelten sie mit unseren Ergebnissen vergleichbare Majorinfektraten von 2,75%. Zur Kategorie der Minorinfekte zählten in unserer Studie HWI und Gastroenteritis, die Inzidenz von Minorinfekten lag bei 2,6%, wovon 93% auf HWI entfielen. Sawaya et al stuften 5% aller Komplikationen als internistische Minorinfekte ein, wovon die Mehrheit ebenfalls HWI waren [58].

4.3.2.1 Pneumonie

Pulmonale Komplikationen machen einen Großteil der postoperativen Morbidität aus. Neurochirurgische Operationen, insbesondere Kraniotomien, stellen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer pulmonalen Komplikation dar, da Kraniotomien vermindertes Lungenvolumen, arterielle Blutgasdifferenzen und Atemregulationsstörungen bedingen können [83]. In unserer Untersuchung stellten Pneumonien mit 25,6% aller internistischen Komplikationen die zweithäufigste postoperative Komplikation dar. Andere Studien beobachteten Pneumonie sogar als häufigste internistische Komplikation nach Kraniotomien [84, 55]. Die Inzidenz postoperativer Pneumonien betrug in unserer Untersuchung 1,9%, was im Einklang mit publizierten Inzidenzraten von 1,3%-2,5% in anderen Kraniotomiestudien stand [58, 71, 79]. Chu et al berichteten in einer prospektiven Studie an elektiven Kraniotomien für Hirnstammtumoren eine weitaus höhere Inzidenz von 12,3% was unter anderem auf die prädisponierende Operationslokalisation zurückgeführt werden kann [61].

Aus Studien anderer chirurgischer Disziplinen sind erhöhtes Patientenalter, präoperative Komorbiditäten bzw. erhöhte ASA-Klassifikation, Lungenerkrankungen, Raucheranamnese und verlängerte OP-Dauer als Risikofaktoren für postoperative Pneumonie bekannt [72, 85–88]. Ein erhöhtes Risiko pulmonaler Komplikationen geht jedoch speziell von neurochirurgischen Operationen aus [86]. Oh et al untersuchten zwischen 2009 und 2012 464 Kraniotomiepatienten zur retrospektiven Risikoanalyse postoperativer Pneumonien nach Meningeomresektion. Sie konnten erhöhtes Patientenalter als wichtigen Prädiktor postoperativer Pneumonien identifizieren [71]. Auch in unserer Untersuchung war erhöhtes Alter ein signifikanter Risikofaktor. Chu et al konnten hingegen kein signifikant erhöhtes

Pneumonierisiko mit steigendem Alter feststellen. Allerdings war ihr Patientenkollektiv mit durchschnittlich $44,33 \pm 1,02$ Jahren deutlich jünger als unseres [61].

Studien aus anderen Fachdisziplinen berichteten eine lineare Zunahme des Pneumonierisikos mit steigender OP-Dauer [74]. Verlängerte Operationsdauer, und damit längere Anästhesie- und Intubationsdauer, kann pulmonale Komplikationen auslösen, indem Zwerchfellfunktionsänderungen getriggert, Ventilations-/Perfusionsraten verändert und Lungeninfektionen durch Herabsetzung der pulmonalen Abwehrkräfte begünstigt werden. Außerdem kann nach längeren Operationen ein erhöhtes Emesisrisiko mit Aspirationspneumonie bestehen [71, 83]. Oh et al wiesen eine Korrelation zwischen Pneumonie und längerer Operationsdauer in der onkologischen Neurochirurgie nach [71]. Sogame et al ermittelten Inzidenzen und Risikofaktoren pulmonaler Komplikationen nach elektiver intrakranieller Chirurgie in einer prospektiven Kohortenstudie an 236 Patienten. Sie identifizierten ein erhöhtes Pneumonierisiko für intrakranielle Eingriffe länger als 300 Minuten [83]. Verlängerte Operationen stellten in unserer Untersuchung im univariablen Modell einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung postoperativer Pneumonien dar, jedoch nicht nach multivariater Analyse. Chu et al fanden hingegen keinen Zusammenhang der Pneumonieinzidenz mit der Dauer der Tumorentfernung, die aufgrund der komplexen Lage der Hirnstammtumoren in ihrer Studie durchschnittlich über sechs Stunden dauerte [61].

Mehrere Studien beschrieben erhöhten ASA-Score, Komorbiditäten, insbesondere chronische Lungenerkrankungen, und Raucheranamnese als Risikofaktoren für Pneumonie [61, 83]. In unserer Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen vorbestehenden Lungenerkrankungen bzw. Komorbiditäten im Allgemeinen und Pneumonie entdeckt werden, ASA-Score und Raucheranamnese wurde nicht analysiert.

Neuroonkologische Patienten mit postoperativer Pneumonie hatten in einer Studie von Oh et al signifikant mehr Blutverlust [71]. In unserer Untersuchung konnte der Blutverlust aufgrund vieler fehlender Werte im Regressionsmodell nicht berechnet werden und dieser Risikofaktor somit nicht beurteilt werden. Sogame et al fanden ein erhöhtes Pneumonierisiko bei postoperativem Intensivstationsaufenthalt von länger als drei Tagen [83]. Diese Variable wurde in unsere Untersuchung als Zielvariable statt als Prädiktor berechnet und hatte damit keinen Einfluss auf die Pneumonieinzidenz. Auch ein erhöhtes Risiko bei infratentoriellen Eingriffen, etwa durch Beeinträchtigung des Atemzentrums [83], zeigte in unserer Untersuchung keine Signifikanz. Im Gegensatz zu einer Studie von Henke et al an

neuroonkologischen Patienten war das Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln, bei Zweiteingriffen nicht erhöht und voroperierte Patienten entwickelten in unserer Studie sogar signifikant weniger Pneumonien [33]. Unsere Studie konnte weiterhin eine Korrelation des Pneumonierisikos mit Tumoren der Kategorie „Andere“ und eine Tendenz zu erhöhtem Risiko bei Operationen in Bauchlage identifizieren.

4.3.2.2 Sepsis

Sepsis ist einer der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität schwerkranker Patienten [89]. In einer Kohortenstudie an Patienten, die mit einer manifesten Sepsis in die chirurgische Notaufnahme eingeliefert wurden, fanden Huang et al das höchste Sepsisrisiko bei gefäßchirurgischen Patienten. Neurochirurgische Patienten hatten hingegen ein signifikant geringeres Risiko [89]. Literaturangaben zu Infektionen der Blutbahn nach Kraniotomien ergaben Sepsisraten von bis zu 1,2%-5,2% an [90, 79, 52]. Für spinale Operationen fanden Kimmel et al eine Sepsisrate von 1,8% [91]. Die Sepsisrate lag in der vorliegenden Untersuchung mit 1,3% im unteren Bereich der publizierten Inzidenzen.

Nach unserem Wissen gibt es kaum Studien, die potenzielle Risikofaktoren für postoperative Sepsen nach elektiven Kraniotomien analysieren. Unsere Untersuchung konnte daher erstmals signifikante Risikofaktoren identifizieren, darunter präoperative Komorbiditäten wie Gerinnungsleiden und Herzerkrankungen. VEK und erhöhtes Patientenalter über 85 Jahre wurden auch von Yang et al nach einer Datenbankanalyse intensivstationärer Patienten als Risikofaktor für Sepsis angegeben [92]. In der vorliegenden Studie ging kein signifikant erhöhtes Sepsisrisiko von erhöhtem Patientenalter aus. Verlängerte Operationsdauer begünstigte hingegen das Auftreten einer Sepsis, was an der erhöhten Opportunität intraoperativer bakterieller Infektionen liegen könnte. Diese Beobachtung wird von Ergebnissen anderer chirurgischer Fachdisziplinen gestützt, die eine fast lineare Zunahme der Sepsisinzidenz mit steigender Operationsdauer beobachteten [74]. Auch die Tumorentität HPA/KPO erhöhte das Risiko einer Sepsis signifikant, wobei nur vier Patienten dieser Kategorie zugerechnet wurden. Dieser Zusammenhang ist daher am ehesten ein Zufallsbefund mit geringer statistischer Aussagekraft. Huang et al konnten in ihrem Patientenkollektiv Malignität als signifikanten Risikofaktor identifizieren, wofür wir allerdings keine Hinweise fanden [89].

4.3.2.3 Harnwegsinfekt

HWI ist unter neurochirurgischen Tumorpatienten eine weitverbreitete extrakranielle Komplikation, was auf die häufige Verwendung von intra- und postoperativen transurethralen Kathetern zurückgeführt wird [66]. In Übereinstimmung mit anderen Studienergebnissen war HWI in unserer Untersuchung mit 42,1% die häufigste postoperative internistische Komplikation [66]. Unterschiedliche Autoren fanden HWI Raten von 2,3-10,6% nach Kraniotomien, die unsere Rate von 3,2% entsprachen [66, 58, 52, 90]. In einer 2015 veröffentlichten Studie zur Inzidenz nosokomialer Infektionen auf neurochirurgischen Intensivstationen fanden die Autoren kumulative HWI Inzidenzraten von 0,58%. Allerdings wurden nur 61% der Patienten operativ behandelt, was auf die erhöhte HWI Inzidenz postoperativ durch Katheterisierung schließen lässt. Insgesamt wurden 65 der 74 HWI Fälle mit der Verwendung von Harnblasenkatheter assoziiert. Nach Kraniotomien wurden jedoch vorwiegend Infektionen der Blutbahn und Pneumonien diagnostiziert, HWI waren nur die vierthäufigste Komplikation [82].

Ein fast linearer Zusammenhang zwischen verlängerter Operationsdauer und erhöhter HWI Inzidenz konnte bereits für andere Teilgebiete der Chirurgie, sowie für neuroonkologische Patienten gezeigt werden [66, 74]. In unserer Untersuchung erreichte dieser Risikofaktor jedoch keine statistische Signifikanz. Ein HWI wurde in unserer Untersuchung von 67,4% weiblichen und nur 32,6% männlichen Patienten entwickelt. Wie erwartet war weibliches Geschlecht, sowie erhöhtes Patientenalter ein signifikanter Risikofaktor. In einer Studie an 46344 Meningeompatienten identifizierten Nosova et al ebenso weibliches Geschlecht und erhöhtes Patientenalter, und im Gegensatz zu unseren Ergebnissen auch VEK, als signifikante Risikofaktoren für postoperativen HWI nach Kraniotomie [93]. Zu diesem Ergebnis kam auch eine Studie, die das HWI Risiko nach kolorektalen bzw. gefäßchirurgischen Eingriffen analysierte. Erhöhtes Patientenalter über 65 Jahre sowie weibliches Geschlecht blieben in multivariablen Analysen signifikante Risikofaktoren [94].

4.3.3 Dauer des intensivstationären Aufenthalts

Indikation und Dauer des intensivstationären Aufenthalts nach elektiver Kraniotomie variieren in verschiedenen Kliniken. Patienten nach Kraniotomien machen einen Anteil von bis zu 27% des chirurgischen und 46% des neurochirurgischen Intensivpatientenguts aus [95]. Bui et al untersuchten 394 elektive Kraniotomien und analysierten Gründe für und gegen postoperativen intensivstationären Aufenthalt. Zusammenfassend postulierten sie, dass Patienten mit verlängerter OP-Dauer, erhöhtem Blutverlust oder hohem Anästhesierisiko nach elektiven Kraniotomien auf die Intensivstation verlegt werden sollten [95]. Beauregard et al stellten fest, dass die Komplikationsraten bei Patienten mit und ohne Intensivstationsaufenthalt gleich hoch waren. In dieser Studie wurden jedoch keine riskanten Operationen wie AVM- bzw. Aneurysmaversorgungen durchgeführt und das Ergebnis kann daher nicht als Empfehlung auf das gesamte neurochirurgische Patientengut übertragen werden [52]. In unserer Untersuchung wurden 86,5% aller Patienten intensivstationär betreut. 27% verbrachten mehr als zwei Tage auf der Intensivstation, darunter signifikant mehr Studiengruppenpatienten. In einer Studie von Ziai et al, die Indikationen für einen Aufenthalt auf der Intensivstation nach Tumorresektion analysierten, mussten hingegen nur 15% aller Patienten länger als einen Tag intensivstationär betreut werden [96].

Verschiedene Risikofaktoren können Einfluss auf die Dauer des postoperativen intensivstationären Aufenthalts nehmen. Die gegenwärtige Studienlage kommt zu widersprüchlichen Erkenntnissen in Bezug auf Patientenalter als Prädiktor. Erhöhtes Alter wird weithin mit verlängertem Aufenthalt auf Intensivstationen assoziiert. In einer prospektiven multizentrischen Studie an 17440 Patienten aus 42 Intensivstationen konnte demonstriert werden, dass jüngere Patienten häufiger keine Intensivtherapie benötigten als ältere [97]. Auch Bui et al fanden ein signifikant erhöhtes Alter für Patienten, deren Einweisung auf die Intensivstation notfallmäßig erfolgte [95]. Die Untersuchung von Ziai et al hingegen konnte keine altersspezifischen Unterschiede für Patienten finden, die nach Resektion eines Hirntumors kürzer bzw. länger als einen Tag auf der Intensivstation verbleiben mussten [96]. Dies stimmte mit unseren Daten überein, auch wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Patientenalter und Intensivstationsdauer feststellen. In Einklang mit verschiedenen Studienergebnissen hatten Patienten mit präoperativen Komorbiditäten in unserer Studie ein erhöhtes Risiko für einen verlängerten Aufenthalt [95,

97]. Unsere Ergebnisse identifizierten Hypertension als einzige VEK, die nach multivariabler Analyse noch ein signifikant erhöhtes Risiko darstellte.

Mehrere Untersuchungen kamen zu dem Schluss, dass erhöhter intraoperativer Blutverlust und langsame neurologische Genesung Risikofaktoren für einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation waren [95, 96]. Unsere Studie konnte diese Ergebnisse nicht verifizieren. Intraoperativer Blutverlust wurde zwar aufgenommen, konnte aber aufgrund der vielen fehlenden Variablen nicht im Regressionsmodell mitberechnet werden. Bui et al kamen in Übereinstimmung mit unserer Studie zu dem Ergebnis, dass die Operationslokalisation supra- bzw. infratentorieller Läsionen keinen Einfluss auf die Dauer des Intensivstationsaufenthalts nahm [95]. Stattdessen fanden wir ein signifikant erhöhtes Risiko für einen verlängerten Aufenthalt für Patienten mit einem Tumor der Kategorie „Andere“. Die Literatur bestätigt, dass intensivstationäre Behandlung ein Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen, insbesondere nosokomiale Infektionen wie HWI oder Beatmungspneumonien ist. Dieser Zusammenhang wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht geprüft, da die Dauer des Intensivstationsaufenthalts nicht als Prädiktor sondern als Zielvariable untersucht wurde.

4.4 Langzeitverlauf

Patienten wurden nach elektiven Operationen häufiger nach Hause entlassen als nach Notfällen [79]. Im Gegensatz zu einigen amerikanischen Langzeitverlaufstudien, in denen über 70% der Patienten direkt nach Hause entlassen wurden [98, 79], konnten in unserer Studie nur 48% der Patienten direkt nach der Operation nach Hause gehen, die große Mehrheit der Patienten entstammte der Kontrollgruppe. Eine Fortsetzung der Therapie in AHB bekamen 31,4% unserer Patienten, wohingegen nur 8,9% der Patienten in der Studie von Theodosopoulos et al weiterbehandelt wurden. Dies könnte dem unterschiedlichen Ausmaß des Krankenversicherungsschutzes in Deutschland und den USA geschuldet sein. Ähnliche Ergebnisse wurden nur für die Verlegung von Patienten in Pflegeheime erzielt.

Nach Durchlaufen einer Komplikation erhielten sich in der vorliegenden Studie 25% der Patienten von ihrer Erkrankung, 29% der Patienten benötigten weitere internistische Behandlung und 19% entwickelten mindestens eine erneute internistische Komplikation,

vorwiegend HWI oder Pneumonie. Marcus et al untersuchten anhand des Datensatzes der California Office of Statewide Health Planning & Development für Kraniotomien an malignen Tumoren Prädiktoren für die Wiederaufnahme von Patienten innerhalb von 30 Tagen post-OP und fanden eine Inzidenz von 11,3% VTE, 8,5% HWI und 4,9% Sepsis. Eine postoperative VTE oder Sepsis erhöhte in ihrem Kollektiv das Risiko der erneuten Wiederaufnahme [67].

4.5 Limitationen dieser Untersuchung

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die vor allem durch den retrospektiven Studienaufbau bedingt sind. Risikofaktoren, die in vergleichbaren Studien das Komplikationsrisiko signifikant steigerten, wie erhöhter ASA-Score, Body-Mass-Index oder erhöhte Karnofsky-Skala zur Beurteilung der Patientenaktivität, wurden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nur unvollständig dokumentiert und konnten daher nicht analysiert werden. Auch einige individuelle Patientenrisikofaktoren wie Raucher-Anamnese oder die Einnahme von Kontrazeptiva wurden nicht aufgenommen. In der Literatur wurde häufig die Dauer des Krankenhausaufenthalts als Prädiktor für Komplikationen herangezogen. In der vorliegenden Studie wurde stattdessen der intensivstationäre Aufenthalt ermittelt, ein direkter Vergleich war daher oft nicht möglich. Zudem könnte das retrospektive Design und die unvollständige Dokumentation das Ausmaß leichter bzw. asymptomatischer TBVTs verschleiern.

Obwohl mit insgesamt 1800 Fällen initial ein großes Patientengut analysiert wurde, konnten nur 133 internistische Komplikationen identifiziert werden. Manche Untergruppen weisen daher nur geringe Fallzahlen auf, so unter anderem Patienten mit Hypophysenadenom/Kranyopharyngeom. Tumoren und Metastasen wurden als separate OP-Indikationen betrachtet, während in der Literatur hingegen oft beide zu einer Indikation zusammengefasst wurden. Problematisch gestaltete sich auch die Auswertung des Langzeitverlaufs, da Patienten häufig nicht zu Nachsorgeterminen erschienen bzw. die durchlaufene Komplikation nicht mehr explizit untersucht bzw. erwähnt wurde.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersucht Inzidenz und potenzielle Risikofaktoren postoperativer internistischer Komplikationen nach elektiven Kraniotomien. Alle Patienten, die sich zwischen Juni 2009 und Juni 2014 einer Kraniotomie unterzogen, wurden bezüglich einer internistischen Komplikation im postoperativen Verlauf gescreent und bei einem positiven Befund in das Studienkollektiv aufgenommen. Als Referenzgruppe wurden die Daten aller Kraniotomiepatienten aufgenommen, die sich zwischen Dezember 2013 und Juni 2014 operieren ließen und einen unkomplizierten Verlauf zeigten. Präoperative Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, präoperative Komorbiditäten, Indikation und Lokalisation der Operation wurden aus den Stations- und Entlassungsbriefen herausgefiltert. Intraoperative Parameter wie Operationsdauer, Blutverlust, Art der Anästhesie und Operationslagerung konnten OP-Berichten und Anästhesieprotokollen entnommen werden. Aus dem postoperativen Verlauf der Patienten konnten neben der Dauer des intensivstationären Aufenthalts eine eventuelle Komplikation, sowie deren Therapie und Langzeitverlauf identifiziert werden. Der Altersdurchschnitt der Studiengruppe lag bei 63 ± 15 Jahre und 49,6% der Patienten waren Männer. Patienten der Kontrollgruppe waren zu 44,8% männlich und mit durchschnittlich 51 ± 19 Jahren jünger. Der häufigste Grund für Kraniotomien waren Tumoren, die anhand ihrer histologischen Charakteristika den vier Gruppen Gliome, Meningeome, HPA/KPO und „Andere“ zugeordnet wurden. Patienten litten vornehmlich an supratentoriellen Gliomen und Meningeomen, wobei Meningeome häufiger mit postoperativen Komplikationen assoziiert waren.

Um statistisch aussagekräftigere Aussagen treffen zu können, wurden die internistischen Komplikationen in drei Gruppen unterteilt. Patienten die mehr als eine Komplikation entwickelten, wurden der jeweils schwerwiegenderen zugeordnet. HWI und Gastroenteritis wurden als Minorinfekte bezeichnet, Sepsis und Pneumonie als Majorinfekte. Letztere wurde beim Bewerten schwerwiegender als Minorinfekte eingestuft, jedoch weniger schwerwiegend als Thrombembolien, zu der Lungenembolie, TBVT und ZVK-Venenthrombose gerechnet wurden. HWI war wie erwartet die häufigste Komplikation, die vornehmlich von älteren, weiblichen Patienten entwickelt wurde. Pneumonien traten mit einer Inzidenz von 1,9% im Patientenkollektiv auf, unsere Studie konnte neben erhöhtem Patientenalter und Dauer der

Operation eine Tendenz zu Operation in Bauchlage als wichtigen Risikofaktor identifizieren. Sepsen wurden vornehmlich nach einer langen Operationsdauer oder von Patienten mit Koagulopathien oder kardialen VEK, sowie mit Kraniopharyngeomen bzw. Hypophysenadenomen entwickelt. Diese Tumoren hatten jedoch sehr kleine Fallzahlen und nach unserem Wissen ist die Studienlage zu postoperativen Sepsen sehr spärlich. Thrombembolien und speziell Lungenembolien konnten mit einer Reihe von Risikofaktoren assoziiert werden. Erhöhtes Patientenalter beeinflusste das Risiko eine VTE zu erleiden im Gegensatz zu anderen Komplikationen nicht signifikant. Neben verlängerter Operationsdauer wurden präoperative Komorbiditäten als Risikofaktor identifiziert. So auch Hypertension, der bisher nur in wenigen Studien Beachtung geschenkt wurde. Im Gegensatz zu Ergebnissen aus der Literatur hatten neuroonkologische Patienten, insbesondere Gliompatienten, in unserer Studie kein erhöhtes VTE Risiko. Vielmehr erlitten signifikant mehr Meningeompatienten eine Thrombembolie. Einen Aufenthalt auf der Intensivstation von über 48 Stunden hatten vor allem Patienten nach längeren Operationen und mit präoperativen Komorbiditäten, insbesondere Hypertension. Interessanterweise hatten Patienten, die bereits kranial voroperiert waren ein signifikant niedrigeres Risiko überhaupt eine internistische Komplikation zu erleiden und sie entwickelten darüber hinaus signifikant weniger Thrombembolien, Lungenembolien, Majorinfekte und Pneumonien. Möglich Gründe dafür sind eine signifikant kürzere Operationsdauer und eine geringere Prävalenz von Hypertension in diesem Patientenkollektiv. Dies zeigt, dass vor allem Patienten in guter körperlicher Verfassung eine Zweitoperation zugemutet wurde. Allerdings waren sie nicht signifikant jünger als erstmals operierte Patienten. Erhöhtes Patientenalter, verlängerte Operationsdauer, präoperative Komorbiditäten und Meningeomchirurgie sind Prädiktoren, die in unterschiedlichen Studien an Kraniotomiepatienten bereits beschrieben wurden und in Übereinstimmung mit unseren Daten als wichtige Risikofaktoren gelten.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung legen nahe, dass bei der Patientenselektion auch VEK wie Hypertonie, kardiale Erkrankungen oder Diabetes, bzw. der Zustand der Patienten nach erfolgter Operation berücksichtigt werden sollten.

6 Literaturverzeichnis

1. Arnott R, Finger S, Smith CUM. Trepanation. Lisse, Exton, Pa.: Swets & Zeitlinger, 2003
2. Missios S. Hippocrates, Galen, and the uses of trepanation in the ancient classical world. *Neurosurgical focus* 2007; 23: E11
3. Tsermoulas G, Aidonis A, Flint G. The skull of Chios: trepanation in Hippocratic medicine. *Journal of neurosurgery* 2014; 121: 328–332
4. Beck T. Hippokrates Erkenntnisse. Jena: Eugen Diederichs, 1907
5. Goodrich JT. How to get in and out of the skull: from tumi to \"hammer and chisel\" to the Gigli saw and the osteoplastic flap. *Neurosurgical focus* 2014; 36: E6
6. Payr E, Küttner H. Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie: Vierter Band. Berlin Heidelberg: Springer, 2013
7. Rothrock JC, Alexander S. Alexander's surgical procedures. St. Louis: Mosby, 2011
8. Greenberg MS. Handbook of neurosurgery. Tampa, Fla., New York, N.Y.: Greenberg Graphics; Thieme Medical Publishers, 2010
9. Ramamurthi R. Textbooks of Operative Neurosurgery (2 Vol.): B.I. Publications Pvt. Limited, 2005
10. Steiger HJ, Reulen HJ. Manual Neurochirurgie. Landsberg: Ecomed, 2006
11. Ruskin K, Rosenbaum SH, Rampil IJ. Fundamentals of neuroanesthesia. New York: Oxford University Press, 2014
12. Marx G, Muhl E, Zacharowski K, Zeuzem S. Die Intensivmedizin: Springer Berlin Heidelberg, 2015
13. Dützmänn S. BASICS Neurochirurgie. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2014
14. Berlit P. Basiswissen Neurologie. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer, 2014
15. Wijndicks EFM. The Practice of Emergency and Critical Care Neurology: Oxford University Press, USA, 2010
16. Rengachary SS, Ellenbogen RG. Principles of neurosurgery. Edinburgh, New York: Elsevier Mosby, 2005
17. Gautschi OP, Cadosch D, Collen TD, Land M, Hoederath P, Hildebrandt G et al. Glioblastoma multiforme - New hope due to modern therapeutical approaches. *Praxis* 2010; 99: 295–308
18. Diener HC, Weimar C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 2012
19. Oyesiku NM. Multimodality treatment of pituitary adenomas. *Clinical neurosurgery* 2005; 52: 234–242
20. Theodros D, Patel M, Ruzevick J, Lim M, Bettgowda C. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions. *CNS oncology* 2015
21. Müller HL. Craniopharyngioma. *Handbook of clinical neurology* 2014; 124: 235–253
22. Hoffmann A, Warmth-Metz M, Gebhardt U, Pietsch T, Pohl F, Kortmann RD et al. Childhood craniopharyngioma - changes of treatment strategies in the trials KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007. *Klinische Padiatrie* 2014; 226: 161–168
23. Vernooij MW, Ikram M, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin G, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *The New England journal of medicine* 2007; 357: 1821–1828
24. Laakso A, Hernesniemi J. Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurgery clinics of North America* 2012; 23: 1–6

25. Mohr JP, Parides M, Stapf C, Moquete E, Moy C, Overbey J, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *The Lancet* 2014; 383: 614–621
26. Gelabert-Gonzalez M, Iglesias-Pais M, Garcia-Allut A, Martinez-Rumbo R. Chronic subdural haematoma: surgical treatment and outcome in 1000 cases. *Clinical neurology and neurosurgery* 2005; 107: 223–229
27. Stanisic M, Lund-Johansen M, Mahesparan R. Treatment of chronic subdural hematoma by burr-hole craniostomy in adults: influence of some factors on postoperative recurrence. *Acta neurochirurgica* 2005; 147: 1249-56; discussion 1256-7
28. Moskopp D, Wassmann H. *Neurochirurgie: Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk*: Schattauer, 2014
29. Feghali JG, Elowitz EH. Split calvarial graft cranioplasty for the prevention of headache after retrosigmoid resection of acoustic neuromas. *The Laryngoscope* 1998; 108: 1450–1452
30. Hohne J, Brawanski A, Gassner HG, Schebesch KM. Feasibility of the custom-made titanium cranioplasty CRANIOTOP((R)). *Surgical neurology international* 2013; 4: 88
31. Connolly ES. *Fundamentals of operative techniques in neurosurgery*. New York: Thieme, 2010
32. Manninen PH, Raman SK, Boyle K, el-Beheiry H. Early postoperative complications following neurosurgical procedures. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 1999; 46: 7–14
33. Henke G, Kucinski T, Simon M, Herrlinger U. Nebenwirkungen der Therapie von Hirntumoren. *Onkologie* 2006; 12: 546–555
34. Bergese SD, Antor MA, Uribe AA, Yildiz V, Werner J. Triple Therapy with Scopolamine, Ondansetron, and Dexamethasone for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Moderate to High-Risk Patients Undergoing Craniotomy Under General Anesthesia: A Pilot Study. *Frontiers in medicine* 2015; 2: 40
35. Brambrink AM, Kirsch JR. *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care*. Dordrecht: Springer, 2012
36. Lee K. *The neuroICU book*. New York: McGraw-Hill Medical, 2012
37. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, Origitano TC. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *Journal of neurosurgery* 2011; 114: 40–46
38. Kimmell KT, Jahromi BS. Clinical factors associated with venous thromboembolism risk in patients undergoing craniotomy. *Journal of neurosurgery* 2015; 122: 1004–1011
39. Kimmell KT, Walter KA. Risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy for neoplastic disease. *Journal of neuro-oncology* 2014; 120: 567–573
40. Bhardwaj A, Mirski MA (Hrsg.). *Handbook of Neurocritical Care*. New York, NY: Springer New York, 2010
41. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood reviews* 2009; 23: 225–229
42. Prell J, Rachinger J, Smaczny R, Taute BM, Rampp S, Illert J et al. D-dimer plasma level: a reliable marker for venous thromboembolism after elective craniotomy. *Journal of neurosurgery* 2013; 119: 1340–1346
43. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal* 2014; 35: 3033-69, 3069a-3069k

44. Zolldann D, Spitzer C, Häfner H, Waitschies B, Klein W, Sohr D et al. Surveillance of nosocomial infections in a neurologic intensive care unit. *Infection control and hospital epidemiology* 2005; 26: 726–731
45. Bender A, Eichhorn V, Pfister HW. Pneumonien in der neurologischen Intensivmedizin. *Akt Neurol* 2007; 34: 94–103
46. Daschner F, Dettenkofer M, Frank U, Scherrer M. *Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz*: Springer, 2006
47. Suttorp N, Berg T. *Infektionskrankheiten: verstehen, erkennen, behandeln ; 93 Tabellen*: Thieme, 2004
48. Bitsch A, Prange H. *Neurologische Intensivmedizin: Praxisleitfaden für neurologische Intensivstationen und Stroke Units ; 140 Tabellen*: Thieme, 2004
49. Besso J, Lumb PD, Williams G. *Intensive and Critical Care Medicine: WFSICCM World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine*: Springer Milan, 2009
50. Tambyah PA, Halvorson KT, Maki DG. A prospective study of pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. *Mayo Clinic proceedings* 1999; 74: 131–136
51. Elward A, Yegge J, Recktenwald A, Jadwisiak L, Kieffer P, Hohrein M, Hopkins-Broyles D, Woeltje KF. Risk Factors for Craniotomy or Spinal Fusion Surgical Site Infection. *The Pediatric infectious disease journal* 2015
52. Beauregard CL, Friedman WA. Routine use of postoperative ICU care for elective craniotomy: a cost-benefit analysis. *Surgical Neurology* 2003; 60: 483–489
53. Kryzanski JT, Annino DJ, Gopal H, Heilman CB. Low complication rates of cranial and craniofacial approaches to midline anterior skull base lesions. *Skull base : official journal of North American Skull Base Society ... [et al.]* 2008; 18: 229–241
54. Reponen E, Korja M, Niemi T, Silvasti-Lundell M, Hernesniemi J, Tuominen H. Preoperative identification of neurosurgery patients with a high risk of in-hospital complications: a prospective cohort of 418 consecutive elective craniotomy patients. *Journal of neurosurgery* 2015; 123: 594–604
55. Rohde V, Graf G, Hassler W. Complications of burr-hole craniostomy and closed-system drainage for chronic subdural hematomas: a retrospective analysis of 376 patients. *Neurosurgical review* 2002; 25: 89–94
56. Rolston JD, Han SJ, Bloch O, Parsa AT. What clinical factors predict the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgical patients? *J. Neurosurg.* 2014: 1–11
57. Rolston JD, Han SJ, Lau CY, Berger MS, Parsa AT. Frequency and predictors of complications in neurological surgery: national trends from 2006 to 2011. *Journal of neurosurgery* 2014; 120: 736–745
58. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998; 42: 1044-55; discussion 1055-6
59. Sughrue ME, Rutkowski ML, Shangari G, Chang HQ, Parsa AT, Berger MS et al. Risk factors for the development of serious medical complications after resection of meningiomas. *Clinical article. Journal of neurosurgery* 2011; 114: 697–704
60. Boviatsis EJ, Bouras TI, Kouyialis AT, Themistocleous MS, Sakas DE. Impact of age on complications and outcome in meningioma surgery. *Surgical Neurology* 2007; 68: 407–411
61. Chu H, Dang BW. Risk factors of postoperative pulmonary complications following elective craniotomy for patients with tumors of the brainstem or adjacent to the brainstem. *Oncology Letters* 2014; 8: 1477–1481

62. Seicean A, Seicean S, Schiltz NK, Alan N, Jones PK, Neuhauser D et al. Short-term outcomes of craniotomy for malignant brain tumors in the elderly. *Cancer* 2013; 119: 1058–1064
63. Rhondali O, Genty C, Halle C, Gardellin M, Ollinet C, Oddoux M et al. Do patients still require admission to an intensive care unit after elective craniotomy for brain surgery? *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2011; 23: 118–123
64. Chaichana KL, Pendleton C, Jackson C, Martinez-Gutierrez JC, Diaz-Stransky A, Aguayo J et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolisms in adult patients undergoing craniotomy for brain tumors. *Neurol Res* 2013; 35: 206–211
65. Hoefnagel D, Kwee LE, van Putten EHP, Kros JM, Dirven CMF, Dammers R. The incidence of postoperative thromboembolic complications following surgical resection of intracranial meningioma. A retrospective study of a large single center patient cohort. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 123: 150–154
66. Golebiowski A, Drewes C, Gulati S, Jakola AS, Solheim O. Is duration of surgery a risk factor for extracranial complications and surgical site infections after intracranial tumor operations? *Acta neurochirurgica* 2015; 157: 235–40; discussion 240
67. Marcus LP, McCutcheon BA, Noorbakhsh A, Parina RP, Gonda DD, Chen C et al. Incidence and predictors of 30-day readmission for patients discharged home after craniotomy for malignant supratentorial tumors in California (1995–2010). *Journal of neurosurgery* 2014; 120: 1201–1211
68. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–2369
69. Rozet I, Vavilala MS. Risks and Benefits of Patient Positioning During Neurosurgical Care. *Anesthesiology clinics* 2007; 25: 631–x
70. Aleksic V, Radulovic D, Milakovic B, Nagulic M, Vucovic D, Antunovic V, Djordjevic M. A retrospective analysis of anesthesiologic complications in pediatric neurosurgery. *Paediatric anaesthesia* 2009; 19: 879–886
71. Oh T, Safaee M, Sun MZ, Garcia RM, McDermott MW, Parsa AT et al. Surgical risk factors for post-operative pneumonia following meningioma resection. *Clinical neurology and neurosurgery* 2014; 118: 76–79
72. Garibaldi RA, Britt MR, Coleman ML, Reading JC, Pace NL. Risk factors for postoperative pneumonia. *The American journal of medicine* 1981; 70: 677–680
73. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson MGE, Richart T. Prolonged Operative Time Correlates with Increased Infection Rate After Total Knee Arthroplasty. *HSS Jnl* 2006; 2: 70–72
74. Procter LD, Davenport DL, Bernard AC, Zwischenberger JB. General surgical operative duration is associated with increased risk-adjusted infectious complication rates and length of hospital stay. *Journal of the American College of Surgeons* 2010; 210: 60–5.e1–2
75. Chang SM, Parney IF, McDermott M, Baker FG, Schmidt MH, Huang W et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *Journal of neurosurgery* 2003; 98: 1175–1181
76. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987; 21: 607–614
77. Browd SR, Ragel BT, Davis GE, Scott AM, Skalabrin EJ, Couldwell WT. Prophylaxis for deep venous thrombosis in neurosurgery: a review of the literature. *Neurosurgical focus* 2004; 17: E1

78. Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer* 2000; 89: 640–646
79. Trinh VT, Davies JM, Berger MS. Surgery for primary supratentorial brain tumors in the United States, 2000-2009: effect of provider and hospital caseload on complication rates. *Journal of neurosurgery* 2015; 122: 280–296
80. Patel AP, Koltz MT, Sansur CA, Gulati M, Hamilton DK. An analysis of deep vein thrombosis in 1277 consecutive neurosurgical patients undergoing routine weekly ultrasonography. *Journal of neurosurgery* 2013; 118: 505–509
81. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery* 1994; 34: 280-96; discussion 296
82. Wałaszek M. The analysis of the occurrence of nosocomial infections in the neurosurgical ward in the District Hospital from 2003-2012. *Przegląd epidemiologiczny* 2015; 69: 507-14, 619-23
83. Sogame LCM, Vidotto MC, Jardim JR, Faresin SM. Incidence and risk factors for postoperative pulmonary complications in elective intracranial surgery. *Journal of neurosurgery* 2008; 109: 222–227
84. Kourbeti IS, Vakis AF, Ziakas P, Karabetsos D, Potolidis E, Christou S et al. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *Journal of neurosurgery* 2015; 122: 1113–1119
85. Pereira ED, Fernandes AL, da Silva Ancaio M, de Araujo Pereres C, Atallah AN, Faresin SM. Prospective assessment of the risk of postoperative pulmonary complications in patients submitted to upper abdominal surgery. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 1999; 117: 151–160
86. Qaseem A. Risk Assessment for and Strategies To Reduce Perioperative Pulmonary Complications for Patients Undergoing Noncardiothoracic Surgery: A Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144: 575
87. Brooks-Brunn JA. Predictors of Postoperative Pulmonary Complications Following Abdominal Surgery. *CHEST* 1997; 111: 564
88. Joo YH, Sun DI, Cho JH, Cho KJ, Kim MS. Factors that predict postoperative pulmonary complications after supracricoid partial laryngectomy. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2009; 135: 1154–1157
89. Huang CT, Tsai YJ, Tsai PR, Yu CJ, Ko WJ. Severe Sepsis and Septic Shock. *SHOCK* 2015; 1
90. Kourbeti IS, Jacobs AV, Koslow M, Karabetsos D, Holzman RS. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis. *Neurosurgery* 2007; 60: 317-25; discussion 325-6
91. Kimmell KT, Patrick Joynt HA, Schmidt T, Jahromi BS, Silberstein HJ, Vates GE. Risk modeling predicts complication rates for spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015
92. Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *Journal of Critical Care* 2010; 25: 398–405
93. Nosova K, Nuno M, Mukherjee D, Lad SP, Boakye M, Black KL et al. Urinary tract infections in meningioma patients: analysis of risk factors and outcomes. *The Journal of hospital infection* 2013; 83: 132–139
94. Attaluri V, Kiran RP, Vogel J, Remzi F, Church J. Risk factors for urinary tract infections in colorectal compared with vascular surgery: a need to review current present-on-admission policy? *Journal of the American College of Surgeons* 2011; 212: 356–361

95. Bui JQH, Mendis RL, van Gelder JM, Sheridan MMP, Wright KM, Jaeger M. Is postoperative intensive care unit admission a prerequisite for elective craniotomy? *Journal of neurosurgery* 2011; 115: 1236–1241
96. Ziai WC, Varelas PN, Zeger SL, Mirski MA, Ulatowski JA. Neurologic intensive care resource use after brain tumor surgery: an analysis of indications and alternative strategies. *Critical care medicine* 2003; 31: 2782–2787
97. Zimmerman JE, Junker CD, Becker RB, Draper EA, Wagner DP, Knaus WA. Neurological intensive care admissions: identifying candidates for intermediate care and the services they receive. *Neurosurgery* 1998; 42: 91-101; discussion 101-2
98. Theodosopoulos PV, Ringer AJ, McPherson CM, Warnick RE, Kuntz C, Zuccarello M et al. Measuring surgical outcomes in neurosurgery: implementation, analysis, and auditing a prospective series of more than 5000 procedures. *Journal of neurosurgery* 2012; 117: 947–954

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Trepanierte Schädel, Peru, von privat © Dr. Julius Höhne	8
Abbildung 2: Patientenpositionierung mit Mayfield-Zwinge und Schnittführung, von © PD Dr. Karl-Michael Schebesch	10
Abbildung 3: Bohrlochtrepanation zur Darstellung der Dura mater, von © PD Dr. Karl-Michael Schebesch	10
Abbildung 4: Altersverteilung bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen	30
Abbildung 5: Geschlechterverhältnis bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen	31
Abbildung 6: Relative Häufigkeit der OP-Indikationskategorien Tumor, Metastasen, Rekonstruktion, Vaskulär und „Andere“ für elektive Kraniotomien	32
Abbildung 7: Anzahl der Frauen und Männer in den OP-Indikationskategorien Tumor, Metastasen, Rekonstruktion, Vaskulär und „Andere“ in absoluten Zahlen	32
Abbildung 8: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten in den OP-Indikationskategorien Tumor, Metastasen, Rekonstruktion, Vaskulär und „Andere“ in absoluten Zahlen.....	33
Abbildung 9: Anzahl der Tumorentitäten Lymphom, Akustikusneurinom, HPA/KPO, Ependymom, „Andere“, Niedriggradiges Gliom, Anaplastisches Astrozytom, Glioblastom, Meningeom im Gesamtpatientengut in absoluten Zahlen	34
Abbildung 10: Anzahl der Tumorerkrankungen in den Tumorkategorien HPA/KPO, „Andere“, Meningeom und Gliom im Gesamtpatientengut in absoluten Zahlen (Einteilung der Tumorkategorien nach Tabelle 2 im Material und Methodenteil)	35
Abbildung 11: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten in den Tumorkategorien in absoluten Zahlen.....	35
Abbildung 12: Relative Häufigkeit der Lokalisation der Operation in Bezug auf das Hirnareal im Gesamtpatientengut	36

Abbildung 13: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten in Bezug auf die OP-Lokalisation in Hirnarealen in absoluten Zahlen.....	37
Abbildung 14: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten, die supra- bzw. infratentoriell operiert wurden, in absoluten Zahlen	38
Abbildung 15: Relative Häufigkeit der Verteilung von VEK bzw. keine VEK bezogen auf Studien-und Kontrollgruppe	39
Abbildung 16: Relative Häufigkeit der internistischen VEK Kategorien (Einteilung nach Tabelle 3 im Material und Methodenteil) bezogen auf Studien-und Kontrollgruppe ..	40
Abbildung 17: Anzahl der VEK bezogen auf Studien-und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen	41
Abbildung 18: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten bezogen auf die Lagerungsart in absoluten Zahlen	42
Abbildung 19: Vergleich der Mittelwerte der Operationsdauer in Minuten bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe	43
Abbildung 20: Absolute Anzahl der Operationen pro 30-Minuten-Operationsdauerintervall bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe	43
Abbildung 21: Relative Häufigkeit der Narkosearten im Gesamtpatientengut	44
Abbildung 22: Anzahl der Studien- und Kontrollgruppenpatienten bezogen auf die Narkoseart in absoluten Zahlen	45
Abbildung 23: Vergleich der Mittelwerte des Blutverlusts für Studien- und Kontrollgruppe	46
Abbildung 24: Vergleich der Mittelwerte der Altersstruktur voroperierter bzw. nicht-voroperierter Patienten in Jahren.....	47
Abbildung 25: Anzahl der Studiengruppenpatienten pro Komplikation in absoluten Zahlen	48
Abbildung 26: Anzahl der Komplikationen pro Komplikationskategorie in der Studiengruppe in absoluten Zahlen (Einteilung der Komplikationskategorien siehe Tabelle 4 im Material und Methodenteil)	49
Abbildung 27: Anzahl der männlichen und weiblichen Studiengruppenpatienten in den Komplikationskategorien in absoluten Zahlen	50
Abbildung 28: Anzahl der Patienten in Studien- und Kontrollgruppe bezogen auf die Zeit auf der Intensivstation in absoluten Zahlen	51
Abbildung 29: Relative Häufigkeiten der Komplikationstherapien in der Studiengruppe	58

Abbildung 30: Anzahl der Behandlungsergebnisse bezogen auf Studien- und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen.....	59
Abbildung 31: Relative Häufigkeiten der Behandlungsergebnisse in der Studiengruppe.....	60

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationskategorien	24
Tabelle 2: Neurologische Tumorentitäten	24
Tabelle 3: Vorerkrankungskategorien	25
Tabelle 4: Kategorisierte internistische Komplikationen	26
Tabelle 5: Dauer des Intensivstationsaufenthalts in Gruppen	27
Tabelle 6: Altersverteilung bezogen auf Geschlecht in Studien- und Kontrollgruppe	30
Tabelle 7: Blutverlust in Studien- und Kontrollgruppe	46
Tabelle 8: Patientenalter als Risikofaktor	52
Tabelle 9: VEK als Risikofaktor	53
Tabelle 10: Dauer der OP (in 30 Minuten Abständen) als Risikofaktor	54
Tabelle 11: Risikofaktoren für einen verlängerten postoperativen Aufenthalt auf Intensivstation.....	55
Tabelle 12: Komplikationsanalyse	57

8 Abkürzungsverzeichnis

AHB	Anschlussheilbehandlung
ASA-Score	American Society of Anesthesiologists Score
AVM	Arteriovenöse Malformation
BAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie
BVL	Blutverlust
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
GBM	Glioblastom multiforme
HPA	Hypophysenadenom
HWI	Harnwegsinfekt
ICP	Intrakranieller Hirndruck
ICU	Intensivstation
KPO	Kraniopharyngeom
PONV	Postoperative nausea and vomiting
SAP	System-Anwendung-Produkte
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
TBVT	Tiefe Beinvenenthrombose
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
VTE	Venöse Thrombembolie
VEK	Vorerkrankung
ZVK	Zentralvenenkatheter

Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. Karl-Michael Schebesch für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und die hervorragende Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Judith Anthofer für die persönliche Betreuung, kritische Anregungen und für die unermüdlichen Hilfestellungen bei der Verfassung dieser Dissertation.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Florian Zeman für die fachliche Kooperation und Beratung bezüglich der statistischen Berechnung und Interpretation der Ergebnisse.

Meinen Eltern danke ich herzlichst für ihre fortwährende Unterstützung in jeder Hinsicht, die mein Studium und diese Arbeit erst möglich machten. Größter Dank gilt meinem Freund Michael Götz, der mir in jeder Situation zur Seite stand.

Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG ZUM PROMOTIONSVERFAHREN

nach § 3 Abs. 3 und 4 der Promotionsordnung
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Ich erkläre,

- dass ich den Doktorgrad der Medizin nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland erworben habe
- dass ich nicht an anderer Stelle zu einem Promotionsverfahren zum Erwerb des medizinischen Doktorgrades zugelassen bin
- dass ich die medizinische Doktorprüfung nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland endgültig nicht bestanden habe.

Außerdem erkläre ich,

- dass mir keine Tatsachen bekannt sind, die mich zur Führung eines akademischen Grades im Sinne des Gesetzes über die Führung akademischer Grade unwürdig erscheinen lassen
- dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 06.06.2016